


**神経障害性疼痛
薬物療法ガイドライン
改訂第2版**

**Guidelines for the Pharmacologic
Management of Neuropathic Pain
Second Edition**



一般社団法人日本ペインクリニック学会
神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン
改訂版作成ワーキンググループ・編

**The Committee for the Guidelines for
the Pharmacologic Management of
Neuropathic Pain (Second Edition) of JSPC**

真興交易(株)医書出版部

本ガイドラインは旧版です。最新情報は改訂版をご参照ください。

神経障害性疼痛 薬物療法ガイドライン 改訂第2版

序

西暦2010年(平成22年)における医療用麻薬であるフェンタニル貼付剤の非がん性疼痛に対する適応拡大に始まり, 神経障害性疼痛に適応のあるプレガバリンとがん性疼痛に適応のあるトラマドールの上市, 続く2011年には, プレノルフィン経皮吸収型製剤, トラマドール/アセトアミノフェン配合剤の上市などにより, 当時, 本邦における“痛み”と“痛み治療”への関心は否が応にも高まりました。このため, 日本ペインクリニック学会会員のみならず, “痛み”治療に関与する他の学会関係者や多くの医療関係者から, “痛み”治療・研究の専門学会である日本ペインクリニック学会から, 本邦の現状を認識し, かつ国際的EBMに基づいた神経障害性疼痛に関する薬物療法のガイドラインの発行を求める声が多く聞かれるようになり, これを受けて, 2011年7月に「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」初版が上梓されました。その後, 約5年の間に数回の増刷を重ねるほどの好評を博したことはご存知のとおりです。

この間も, デュロキセチン, タペンタドール, メサドンなど, さらに多くの鎮痛薬や鎮痛補助薬の上市, 念願の三環系抗うつ薬の痛みへの適応拡大など“痛み”治療に係る新しい薬物・薬剤が市場へ次々と登場し, 医療界全体の痛みへの関心はさらに高いものになってきました。

しかし, 短期間に多くの薬物・薬剤が上市されたことや専門家でない医師による処方が増えたことなどから, そのことに纏わるトラブルも多く報告されるようになりました。ここで, 今一度, 鎮痛薬の使い方, 特に治療の困難な神経障害性疼痛に対する各鎮痛薬, 鎮痛補助薬の知識の整理や使い分け, 併用法, 副作用, 適応やエビデンスなどを的確に理解できる改訂版の発刊を求める声が巷に多く聞かれるようになりました。

このため, 日本ペインクリニック学会では, 「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ(WG)」を組織し, まず, WGのコアメンバーが中心となり, 項目, クリニカル・クエスチョン(CQ)を作成し, 各項目, CQに対する解説, 推奨度, エビデンスレベルの総括などの執筆が開始されました。さらに各項目, CQに対する解説, 推奨度, エビデンスレベルの総括について, コアメンバーによりクロスチェックが2度行われ, 度々のワーキンググループコアメンバー会議で討論され, 最終的にはWGの委員全員で全体の校正が行われ, その後, 日本ペインクリニック学会会員によるパブリックコメントを得た後, ついにここに上梓されました。

このガイドライン改訂第2版の構成は, 2014年に改訂された「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に沿って作成されており, 各項目で, CQ, 要約, エビデンスレベル, 推奨度, 解説が示されています。その方式は, まずエビデンスレベルはCQに対してアウトカムを決定し, そのアウトカムごとのシステムティックレビューを行い, その総合に全体的な評価を加えて示されること, エビデンスレベルは特定のアウトカムの評価だけでなく, 害を含め重要なアウトカムをすべて評価して決定されること, また, 推奨の強さは, 各アウトカムの結果を総合して推奨度が決められ, その推奨度はエビデンスレベルも考慮した上でのコンセンサスで, 重要な論文をすべて拾い出し, 主なアウトカムをすべて評価し, 害も含めて全体のエビデンスを提示して推奨するかどうかの議論を始めること, など

からなっています。また、エビデンスレベルが低くても、益と害のバランスが大きな違いならば強い推奨になり得るし、エビデンスレベルが高くても、益と害のバランスがわずかな違いならば、弱い推奨になり得ることを考慮して決定することなどが新しいガイドラインの特徴です。さらに、オピオイドなど薬物の適正使用などにおける expert opinion, 総論の解説も混在させながら、できるだけ CQ 形式で作成することが基本とされています。このため、この「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」のガイドラインとしての完成度は、初版に比し格段に高いものとなっています。

ただ、言うまでもなく、初版と同じく「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」も治療方針の決定、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成されたものであり、その他の状況（補償や訴訟など）で使用するべきものではないことを、再度、ここに明記しておきます。

最後に本ガイドライン作成にあたり、多大な御助言を頂いた武蔵国分寺公園クリニック院長の名郷直樹先生、東京女子医科大学の山口直人教授、パブリックコメントをいただいた日本ペインクリニック学会会員の皆様、また、日本ペインクリニック学会「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ」委員長の福井 聖先生を始めとした WG 委員の諸先生方に、その多大なご尽力とご努力に対し、この場を借りて感謝の意を表します。

平成 28 年 6 月

日本ペインクリニック学会 代表理事
細川 豊史

はじめに

疾患に伴う様々な痛みの中でも、神経障害性疼痛は難治性であり、医療者の関心を集めていることは周知の事実である。これを踏まえ、日本ペインクリニック学会は、平成23年6月に「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」を和文・英文で出版した。その後、新規薬物・薬剤の登場や神経障害性疼痛に関する新しい知見も得られたことから、日本ペインクリニック学会では、今回、改訂版を作成することとした。また、今後、3年ごとに改訂することとした。

「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」は、日本医療機能評価機構、EBM普及推進事業「Minds」の「診療ガイドライン作成の手引き2014」やAGREE IIなどの資料に準じて作成した。ここにevidence-based medicine (EBM)の考えに則り、ガイドラインの改訂版を提示する。

本ガイドラインが広く用いられることによって、少しでも多くの神経障害性疼痛患者の生活の質 (quality of life : QOL) 改善に寄与することを期待する。

「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」作成の目的

本ガイドラインは、ペインクリニック医師および痛み診療関連の医療従事者のみならず、かかりつけ医も対象とし、多くの医療者が神経障害性疼痛に対する基本の処方を理解することで、神経障害性疼痛患者のQOL向上に寄与することを目的とした。

「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版」の基本理念

本ガイドラインは、現時点における最新の神経障害性疼痛薬物療法のエビデンスを示し、一般に公開し、医療従事者の治療方針の作成や医療を受ける側との相互理解に役立てるものである。

改訂版は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」やAGREE IIを基に作成することとし、CQ (クリニカルクエスション)、解説、CQの項目の推奨度、エビデンスレベルをつけること、オピオイドの適正使用などexpert opinionも混在しながら、できるだけCQ形式で作成することを基本とした。CQ形式とすることで、痛みの専門医のみならず、一般内科医、かかりつけ医まで対象として、地域医療を担うかかりつけ医にもわかりやすいガイドラインを作成することとした。

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」(<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/handbook2014.html>)に沿った形式で、神経障害性疼痛の定義、疫学、診断、治療、慢性痛の治療目標であるQOLの改善に対する効果や痛みに伴う関連症状 (睡眠障害や抑うつ気分など)、各論の順でCQを作り、推奨度と解説で答えるという形で統一することを原則とした。エビデンスを重要視し、保険適応のない薬物も解説した。適応外の薬物については、これについてコメントし、専門医のみならず、一般内科医、かかりつけ医まで対象として、理解できるようなものとした。また、今回の改訂版では実臨床に即したガイドラインとするため、疾患各論を設けて、個々の疾患に対する薬物療法の有効性について検討し、詳細に記載した。

一部の権威者の意見でなく、学会として中立的な立場からガイドラインを作成するため、作成には若手、中堅の協力者も多く入れることとした。

また、「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」初版と「神経障害性疼痛薬物療法のガイドライン」初版との整合性をとるため、本改訂版では、それぞれのガイドライン作成委員会の委員を半分程度重複させ、連携の下に、2つのガイドラインの整合性を保つこととした。

オピオイドの分類に関しては「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」と整合性をとり、「弱オピオイド」、「強オピオイド」という呼び方と同時に、WHOの分類を基に「軽度」(トラマドール)、「中等度」(ブプレノルフィン)、「強度」(フェンタニルなど)の分類で記載した。

本改訂版は、本稿は日本ペインクリニック学会「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ」コアメンバーが中心となり、委員、および協力者によって作成された。さらに、度々にわたるワーキンググループ会議、コアメンバー会議、メーリングリストによる会議、討論を基盤として完成した。

また、外部専門家として様々なアドバイス、意見をいただいた名郷直樹先生(武蔵国分寺公園クリニック 院長)に心から御礼申し上げます。

最後に本改訂版作成にあたり、多大な御尽力をいただいた日本ペインクリニック学会「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ」の委員、コアメンバーの諸先生方、御協力、御指導いただいた顧問、外部委員の先生方、日本ペインクリニック学会会員、関係学会の皆様がこの場を借りて、感謝の意を表す。

福井 聖

日本ペインクリニック学会

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ委員長

ガイドラインの作成方法

ガイドラインの基本構成

本ガイドラインの構成は医療情報サービス「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿った項目立てとし、CQ（クリニカルクエスチョン）、要約、エビデンスレベル、推奨度、解説を示すことを作成の基本とした。神経障害性疼痛の基礎知識を理解するための概論、総論の章では、エビデンスレベルのみ提示した項目も含まれている。総論、各論の構成はガイドライン改訂版作成ワーキンググループ(WG)のコアメンバーで作成した。

クリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）の作成

クリニカル・クエスチョン（CQ）は、ガイドライン改訂版作成 WG コアメンバーと各項目執筆担当者が案を作り、CQ に対する要約と解説を作成した。

エビデンスレベル

治療のエビデンスレベルは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿って、CQ に対して、Q&A の A に当たる部分、アウトカムごとのシステムティックレビューのまとめに、以下の全体的な評価を加えて作成した。

CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」における推奨度作成のためのエビデンス総体の総括を基に

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

と規定した。

個々の文献のエビデンスレベルは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」では必ずしも必要ないとされているが、「Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence」(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) が、治療・予防、病因・害、予後、診断、経済的評価について総合的に評価でき、読者の参考になると考え、総論の解説部分を除き、基本的には、本ガイドラインでも文献につけることとした。

推奨度の決定

推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に沿って、CQ に対して、そのアウトカムごとのシステムティックレビューを行い、そのアウトカムごとのエビデンスレベルを総合して、以下のように推奨度を定めることを基本とした。

推奨の強さは、

- 1：強く推奨する
- 2：弱く推奨する（提案する）

の2通りで提示した。推奨の強さを決められない場合、明確な推奨ができない場合には、

Oxford Center for Evidence-Based Medicine Levels for Evidence
(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>)

レベル	
1a	RCT のシステマティックレビュー (RCT の結果がほぼ一様)
1b	信頼区間が狭い個々の RCT
1c	治療群以外の患者すべてが亡くなっている場合、あるいは治療群はすべて生存している場合
2a	コホート研究のシステマティックレビュー (コホート研究の結果がほぼ一様)
2b	個々のコホート研究で有用性が示されている。ただし、質の低い (フォローアップ 80% 未満など) RCT を含む
2c	アウトカム研究 (医療サービス研究) やエコロジカル研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティックレビュー (ケースコントロール研究の結果がほぼ一様)
3b	個々のケースコントロール研究
4	ケースシリーズ研究 (および質の低いコホート研究あるいはケースコントロール研究)
5	系統だった批判的査読を受けていないが、生理学的・基礎研究的・原理に基づく専門家の意見

「なし」と表示した。

要約の最後に、上記推奨の強さ「1」にエビデンスの強さ (A, B, C, D) を併記した例を挙げる。

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する (1A)
= (強い推奨, 強い根拠に基づく)
- 2) 患者 P に対して治療 C に比べ治療 I を行うことを提案する (2C)
= (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する (2D)
= (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B)
= (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

エビデンスレベルが低くても、益と害のバランスが大きな違いならば、強い推奨になり得るし、エビデンスレベルが高くても、益と害のバランスが僅かな違いならば、弱い推奨になり得ることを考慮して決定した。

推奨度、エビデンスレベルは以下の原則を考慮して総合的に判断した。

1. エビデンスレベルと推奨度は別のもので、エビデンスレベルは推奨度決定の一要素に過ぎない、
2. 推奨度はエビデンスレベルも考慮した上でのコンセンサスである、
3. エビデンスレベルは、アウトカムごとのシステマティックレビューの総合によって示される、
4. エビデンスレベルは、特定のアウトカムの評価だけでなく、害を含め重要なアウトカムはすべて評価して決定する。

推奨度の提示は、執筆担当者がまず提示し、コアメンバーがクロスチェックを 2 回行い、

最終的にガイドライン改訂版作成 WG 委員全体で決定した。重要な論文をすべてピックアップし、重要なアウトカムをすべて評価し、害も含めて、全体のエビデンスを提示して、推奨するかどうかの議論を行った。

原稿の推敲

各担当者が作成した記述内容について、ガイドライン改訂版作成 WG コアメンバーがクロチェック形式で2回の査読と推敲を行い、最終的には各原稿について WG 全員で査読と推敲を行った。各 CQ に対する推奨度は委員全員で最終決定した。

文献の検索と採用

参考文献として採用する文献は、三環系抗うつ薬に関する論文など古い文献に限られる場合もあり、結果的には年代にこだわらず、最新の文献まで全文を網羅することになった。参考文献の検索は、PubMed、医中誌（会議録を除く）、Cochrane の検索式で検索できる範囲とした。

利益相反の開示

利益相反については、本ガイドライン作成に関わった全員を対象とし、開示は委員名と企業名のみ記載し、各個人の利益相反関係は、学会ホームページ上に掲載することとした。

治療の適応にあたって

国外では、国際疼痛学会（IASP）の NEP Special Interest Group が最近の 2015 年にすぐれたシステマティックレビュー、ガイドラインを提唱している。われわれも EBM の考えに則り、本邦の痛み関連医療者を中心に、かかりつけ医まで、すべての医療者を対象として、本ガイドラインを提示した。

エビデンスに乏しい分野では、そのことを記述し、評価が定まっていない治療法についても、その旨を記述している。

慢性疼痛に対する、薬物療法の適応に関しては、個々の症例の心理社会的背景などを考慮し、個々の症例の背景に応じて、慎重に考えるべきであることはいうまでもない。

本ガイドラインで記載した薬物の使用に当たっては、適応のあるなしに関わらず、患者に十分な説明を行った上で使用することを銘記されたい。

医療者は推奨レベルのみを一読するのではなく、本文、まとめ、解説をしっかりと読んで上で薬物療法の施行を検討するようにお願いしたい。

また、本ガイドラインは、治療方針の作成、専門施設への紹介判断などに使用されることを目的として作成されたものであり、その他の状況（補償や訴訟など）で使用すべきものでないことを明記する。

福井 聖

日本ペインクリニック学会
神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ委員長

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン

改訂第2版

目 次

序	3
はじめに	5
ガイドラインの作成方法	7
目 次	10
執筆者	14
利益相反の開示	15

I. 神経障害性疼痛の概論

1. 神経障害性疼痛の定義	18
CQ1：神経障害性疼痛の定義および神経障害性疼痛を臨床においてどのように理解するか？	
2. 神経障害性疼痛の病態	20
CQ2：神経障害性疼痛の病態をどのように理解するか？	
3. 神経障害性疼痛を呈する疾患	22
CQ3：神経障害性疼痛に含まれる疾患にはどのようなものがあるか？	
4. 神経障害性疼痛の分類と混合性疼痛	24
CQ4：神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の分類とその臨床的意義は？	
5. 末梢神経の急性炎症による痛み	25
CQ5：末梢神経の炎症による急性痛は神経障害性疼痛か？	
6. 慢性疼痛症候群と神経障害性疼痛	27
CQ6：神経障害性疼痛患者が呈する慢性疼痛症候群とは？	
7. 神経障害性疼痛の疫学	29
CQ7：神経障害性疼痛の保有率に関する疫学調査は存在するか？	
CQ8：がん患者の神経障害性疼痛保有率の疫学調査は存在するか？	

II. 神経障害性疼痛の診断と治療

8. 神経障害性疼痛の診断	34
CQ9：神経障害性疼痛の可能性がある患者をどのようにスクリーニング	

するか？

CQ10：神経障害性疼痛はどのように診断するか？

9. 神経障害性疼痛の臨床的特徴…………… 40
CQ11：神経障害性疼痛の臨床的特徴は？
10. 神経障害性疼痛と QOL…………… 43
CQ12：神経障害性疼痛の QOL に与える影響は？
11. 神経障害性疼痛の治療方針：概略…………… 44
CQ13：神経障害性疼痛に対する治療方針の概略は？
12. 神経障害性疼痛の治療目標…………… 45
CQ14：神経障害性疼痛の治療目標はどのように設定すべきか？

Ⅲ. 神経障害性疼痛の薬物療法

13. 神経障害性疼痛の薬物療法…………… 48
CQ15：神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果の指標と薬物の推奨度は？
- 13-1. 第一選択薬…………… 48
 プレガバリン・ガバペンチン／三環系抗うつ薬 (TCA)／
 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)
- 13-2. 第二選択薬…………… 51
 ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液／オピオイド
 鎮痛薬 [軽度]：トラマドール
- 13-3. 第三選択薬…………… 52
 オピオイド鎮痛薬
CQ16：神経障害性疼痛に対する NSAIDs とアセトアミノフェンの推奨度は？
14. カルシウム (Ca²⁺) チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド…………… 57
CQ17：神経障害性疼痛に対するプレガバリンの推奨度は？
15. 三環系抗うつ薬…………… 59
CQ18：神経障害性疼痛に対して三環系抗うつ薬は有効か？
CQ19：三環系抗うつ薬にはどのような薬物があり、どのように使い分けたらよいか？
16. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)…………… 63
CQ20：神経障害性疼痛に対して SNRI は有効か？
17. ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液…………… 65
CQ21：ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液の特徴は？
18. オピオイド鎮痛薬 [軽度]：トラマドール…………… 66

	CQ22 : 神経障害性疼痛に対するトラマドールの推奨は？	
19.	オピオイド鎮痛薬〔中等度〕：ブプレノルフィン	68
	CQ23 : ブプレノルフィンとはどのような特徴を持ったオピオイドか？	
	CQ24 : 神経障害性疼痛に対してブプレノルフィン是有効か？	
	CQ25 : 神経障害性疼痛に対してブプレノルフィン貼付剤は有効か？	
	CQ26 : ブプレノルフィン貼付剤の安全性, 忍容性は？	
20.	オピオイド鎮痛薬〔強度〕：フェンタニルなど	74
	CQ27 : 神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬は有効か？	
21.	神経障害性疼痛薬物療法で用いる選択薬の種類と使用方法	76
22.	その他の抗うつ薬	78
	CQ 28 : 神経障害性疼痛に対して三環系抗うつ薬, SNRI 以外の抗うつ薬は有効か？	
23.	抗てんかん薬	80
	CQ 29 : 神経障害性疼痛に対してプラセボと比較して, プレガバリン・ガバペンチン以外の抗てんかん薬は有効か？	
24.	NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬	84
	CQ 30 : 神経障害性疼痛に対して NMDA 受容体拮抗薬は有効か？	
25.	抗不整脈薬	86
	CQ31 : 神経障害性疼痛に対して, プラセボと比較して抗不整脈薬 (メキシレチン塩酸塩) は有効か？	
26.	漢方薬	88
	CQ32 : 神経障害性疼痛に対して漢方薬は有効か？	

IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

27.	帯状疱疹後神経痛 (慢性期)	90
	CQ33 : 帯状疱疹後神経痛に対して, 最初に考慮される薬物は何か？	
	CQ34 : 帯状疱疹後神経痛に対してオピオイドは有効か？	
	CQ35 : 帯状疱疹後神経痛に対して, 他に検討すべき薬物はあるか？	
28.	外傷後末梢神経障害性疼痛	94
	CQ36 : 外傷後末梢神経障害性疼痛に対して Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？	
	CQ37 : 外傷後末梢神経障害性疼痛に対してオピオイドは有効か？	
	CQ38 : 上記の他に有効な薬物療法はあるか？	
29.	有痛性糖尿病性神経障害	97
	CQ39 : 有痛性糖尿病性神経障害に対する基本方針と薬物の推奨度は？	
30.	三叉神経痛	101
	CQ40 : 三叉神経痛に対してプラセボと比較してカルバマゼピンは有効か？	

	CQ41 : 三叉神経痛に対してカルバマゼピン以外に有効な薬物はあるか？	
31.	中枢性神経障害性疼痛	105
	CQ42 : 中枢性脳卒中後疼痛に対してどのような薬物療法が有効か？	
	CQ43 : 多発性硬化症による神経障害性疼痛に対してどのような薬物療法が有効か？	
32.	脊髄損傷後疼痛	107
	CQ44 : 脊髄損傷後疼痛に対して三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？	
	CQ45 : 脊髄損傷後疼痛に対してオピオイドは有効か？	
	CQ46 : 三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド, オピオイド以外に脊髄損傷後疼痛に対して有効な薬物はあるか？	
33.	化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛	110
	CQ47 : 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチンは有効か？	
	CQ48 : 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチン以外に有効な薬物はあるか？	
34.	がんによる直接的な神経障害性疼痛	113
	CQ49 : がんによる直接的な神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬は有効か？	
	CQ50 : がんによる直接的な神経障害性疼痛に対して神経障害性疼痛治療薬は有効か？	
35.	手術後神経障害性疼痛 (癭痕部痛など), 医原性神経障害 (開胸術後神経障害性疼痛, 乳房切除後疼痛など)	116
	CQ 51 : 周術期の薬物投与は術後の神経障害性疼痛を軽減させるか？	
	CQ 52 : 完成した慢性開胸術後痛に対する有効な薬物はあるか？	
	CQ 53 : 完成した慢性乳房切除後痛に対する有効な薬物はあるか？	
	CQ 54 : 鼠径ヘルニア術後痛に有効な薬物は？	
36.	頸部, 腰部神経根症	120
	CQ 55 : 頸部, 腰部神経根症に対して抗うつ薬は有効か？	
	CQ 56 : 頸部, 腰部神経根症に対して Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？	
	CQ 57 : 頸部, 腰部神経根症に対してオピオイドは有効か？	
	CQ 58 : 頸部, 腰部神経根症に対して抗うつ薬, Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド, オピオイド以外に有効な薬物はあるか？	
索引	255

「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版」作成・執筆者

学術顧問

細川 豊史〔代表理事〕 京都府立医科大学 疼痛・緩和医療学講座 教授
 奥田 泰久〔事務局長〕 獨協医科大学越谷病院 麻酔科 教授
 大瀬戸清茂〔前学術委員長, 前治療指針検討委員長〕 東京医科大学 麻酔学分野 教授

外部委員

名郷 直樹 武蔵国分寺公園クリニック 院長

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂版 作成ワーキンググループ委員

福井 聖〔委員長〕〔コアメンバー〕 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック科 病院教授
 伊達 久〔副委員長〕〔コアメンバー〕 仙台ペインクリニック 院長
 井関 雅子〔コアメンバー〕 順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座 教授
 山口 重樹〔コアメンバー〕 獨協医科大学 麻酔科学講座 教授
 住谷 昌彦〔コアメンバー〕 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部／麻酔科・痛みセンター 准教授
 境 徹也〔コアメンバー〕 長崎大学病院 麻酔科 准教授
 岩下 成人〔コアメンバー〕 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック科 学内講師
 加藤 実〔委員〕 日本大学医学部 麻酔科学系 麻酔科学分野 教授
 木村 嘉之〔委員〕 獨協医科大学 麻酔科学講座 准教授
 小杉志都子〔委員〕 慶応義塾大学医学部 麻酔学教室 専任講師
 廣瀬 宗孝〔委員〕 兵庫医科大学 麻酔科学・疼痛制御学講座 教授
 深澤 圭太〔委員〕 京都府立医科大学 疼痛・緩和医療学講座 学内講師
 福井 秀公〔委員〕 東京医科大学 麻酔科学分野 講師
 松田 陽一〔委員〕 大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学教室 助教（学部内講師）
 山内 正憲〔委員〕 東北大学大学院医学系研究科 麻酔科学・周術期医学分野 教授

協力者

山口 敬介 順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座 先任准教授
 高橋 良佳 順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座 助教
 大路 牧人 NTT 東日本関東病院 ペインクリニック科
 樋田久美子 長崎大学医学部 麻酔学教室 助教
 石井 浩二 長崎大学医学部 麻酔学教室 助教
 渡邊 恵介 奈良県立医科大学 麻酔科ペインセンター 講師
 渡邊 秀和 仙台ペインクリニック
 滝口 規子 仙台ペインクリニック
 北村 知子 仙台ペインクリニック
 綿引 奈苗 仙台ペインクリニック
 山城 晃 仙台ペインクリニック

利益相反の開示

医薬品・医療機器メーカー	委員・協力者
MSD(株)	廣瀬宗孝, 山内正憲, 山口重樹
アステラス製薬(株)	住谷昌彦, 名郷直樹, 細川豊史
アボット ジャパン(株)	住谷昌彦
エーザイ(株)	井関雅子, 加藤 実, 住谷昌彦, 山内正憲, 山口重樹
(株)エリクエンスジャパン	松田陽一
(株)大塚製薬工場	山内正憲
小野薬品工業(株)	住谷昌彦, 廣瀬宗孝, 山内正憲
協和発酵キリン(株)	小杉志都子, 住谷昌彦, 廣瀬宗孝, 福井 聖, 細川豊史, 山口重樹
佐藤製薬(株)	伊達 久
塩野義製薬(株)	井関雅子, 小杉志都子, 住谷昌彦, 伊達 久, 福井 聖, 細川豊史, 山口重樹
昭和薬品化工(株)	小杉志都子, 細川豊史, 山口重樹
セント・ジュード・メディカル(株)	松田陽一
第一三共(株)	加藤 実, 細川豊史
大研医器(株)	廣瀬宗孝
大正富山医薬品(株)	福井 聖
大日本住友製薬(株)	住谷昌彦, 廣瀬宗孝, 細川豊史, 山内正憲, 山口重樹
大鵬製薬工業(株)	住谷昌彦, 山口重樹
武田薬品工業(株)	細川豊史
田辺三菱製薬(株)	福井 聖, 細川豊史
(株)ツムラ	岩下成人, 境 徹也, 細川豊史
帝國製薬(株)	山口重樹
テルモ(株)	細川豊史, 山口重樹
鳥居薬品(株)	山口重樹
東レ(株)	住谷昌彦
ドレーゲル・メディカル ジャパン	山内正憲
ニプロ(株)	伊達 久
日本イーライリリー(株)	住谷昌彦
日本化薬(株)	細川豊史
日本新薬(株)	細川豊史
日本臓器製薬(株)	大瀬戸清茂, 境 徹也, 住谷昌彦, 伊達 久, 山内正憲, 山口重樹
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	名郷直樹
バクスター(株)	山内正憲
久光製薬(株)	石井浩二, 井関雅子, 岩下成人, 大瀬戸清茂, 奥田泰久, 加藤 実, 境 徹也, 住谷昌彦, 伊達 久, 廣瀬宗孝, 福井 聖, 細川豊史, 山口重樹
ビタカイン製薬(株)	伊達 久, 深澤圭太, 福井 聖
ビー・ブラウンエースクラップ(株)	加藤 実, 深澤圭太, 山内正憲
ファイザー(株)	石井浩二, 井関雅子, 岩下成人, 奥田泰久, 加藤 実, 境 徹也, 住谷昌彦, 伊達 久, 名郷直樹, 廣瀬宗孝, 深澤圭太, 福井 聖, 細川豊史, 山内正憲, 山口重樹
(株)富士フィルムソノサイト・ジャパン	深澤圭太, 山内正憲
ポストン・サイエンティフィック ジャパン(株)	伊達 久
丸石製薬(株)	加藤 実, 廣瀬宗孝, 樋田久美子, 深澤圭太, 山内正憲, 山口重樹
マルホ(株)	山口重樹
ムンディファーマ(株)	山口重樹
持田製薬(株)	加藤 実, 境 徹也, 伊達 久, 山口重樹
ヤンセンファーマ(株)	大瀬戸清茂, 奥田泰久, 加藤 実, 境 徹也, 住谷昌彦, 伊達 久, 福井 聖, 細川豊史, 松田陽一, 山口重樹

(50音順)

■ I. 神経障害性疼痛の概論

1. 神経障害性疼痛の定義 CQ1
2. 神経障害性疼痛の病態 CQ2
3. 神経障害性疼痛を呈する疾患 CQ3
4. 神経障害性疼痛の分類と混合性疼痛 CQ4
5. 末梢神経の急性炎症による痛み CQ5
6. 慢性疼痛症候群と神経障害性疼痛 CQ6
7. 神経障害性疼痛の疫学 CQ7, CQ8

□ II. 神経障害性疼痛の診断と治療

□ III. 神経障害性疼痛の薬物療法

□ IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

1. 神経障害性疼痛の定義

CQ1：神経障害性疼痛の定義および神経障害性疼痛を臨床においてどのように理解するか？

神経障害性疼痛の定義：
体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛

神経障害性疼痛は“体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛”と定義されている。神経障害性疼痛は単一の疾患を指すのではなく、多くの痛みの訴えに含まれる病態として認識されなければならない。

エビデンス総体の総括：A

解 説：

神経障害性疼痛は、原因となる病変や疾患が極めて多彩であることから、各領域の専門家がそれぞれの立場で“神経障害性疼痛”という用語を用い、その疾患を診断してきた。このような経緯から、神経障害性疼痛という疾患概念が臨床領域間で共有されず、神経障害性疼痛という用語については臨床的に混乱した状況であった。このような神経障害性疼痛という用語を巡る臨床的混乱を収束することを目的に、国際疼痛学会が1994年に「神経系の一次的病変あるいは機能異常によって起こる疼痛」と神経障害性疼痛を定義した¹⁾。しかし、痛みには常に神経系が関連していることに疑いはなく、“神経系”という言葉が意味を成していないこと、“機能異常”という言葉の定義がなされておらず、意味が曖昧なことなどから、2008年に国際疼痛学会 神経障害性疼痛分科会が「体性感覚神経系に対する病変や疾患の直接的な結果として生じている疼痛」と再定義した²⁾。1994年の定義であれば、痛み認知の神経基盤ではない大脳後頭葉視覚野（すなわち神経系の一つ）の神経細胞の易興奮性（すなわち機能異常）によって発症する閃輝暗点を伴う片頭痛が神経障害性疼痛に含まれることになっていたが、2008年の再定義によって、片頭痛は神経障害性疼痛には含まれないことになる。このように、2008年の再定義によって、神経障害性疼痛の疾患範疇がより限定的になり、その概念の共通化が、臨床各領域間で、また、臨床医学と基礎医学の間で進んだが、臨床的には疾患範疇の限定化による弊害もまた指摘された³⁾。具体的には、神経障害性疼痛を診断する特異性の低さや解剖学的な原因部位特定の困難さから、神経障害性疼痛の診断が偽陰性と判定され、神経障害性疼痛としての治療が導入される患者が不利益を受けることが挙げられた。このような問題点の指摘に加えて、国際疼痛学会は、2008年の定義が疾患範疇を限定したために、神経障害性疼痛が単一の疾患であるかのような誤解を招きかねないとし、神経障害性疼痛は複数の発症機序を基盤として様々な症状や徴候によって構成される症候群であることを示すことのできるような定義が望まれることから、2011年には「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義し直した⁴⁾。神経障害性疼痛の診断では、診断学的検査で結果が出ない場合や一貫したデータが得られないことも多いが、患者の全体的な所見を推定診断あるいは簡潔な診断グ

国際疼痛学会
IASP：International
Association for the Study of
Pain

ループにまとめるための臨床判断が必要となることにも留意する。

なお、2011年に発行した日本ペインクリニック学会「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」では“lesion”の訳として“損傷”を充てていたが、圧迫などの不可逆性の解剖学的変化を伴わないような状態にも用いられる単語であるため、日本ペインクリニック学会「ペインクリニック用語集改訂第4版」（2015年）に倣い、“病変”と改めた。

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン

参考文献

- 1) Mersky H, Bogduk N: Classification of chronic pain, 2nd ed. IASP Press, 1994
- 2) Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 2008; 137: 473-477
- 3) Eisenberg E: Reassessment of neuropathic pain in light of its revised definition: Possible implications and consequences. Pain 2011; 152: 2-3
- 4) Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al: A new definition of neuropathic pain. Pain 2011; 152: 2204-2205

2. 神経障害性疼痛の病態

CQ2：神経障害性疼痛の病態をどのように理解するか？

神経障害性疼痛は「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義され、末梢神経から大脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が存在する際に生じる。体性感覚神経系の過敏性と下行性疼痛修飾系における抑制系の機能減弱が発症機序となる。

エビデンス総体の総括：A

解 説：

痛みは“組織の実質のないし潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的情動体験”と定義されている¹⁾。痛みは、本来、生体に対する侵害刺激の危険を知らせる警告系として作用し、末梢神経上に存在する侵害受容器の興奮が末梢神経→脊髄→大脳へと伝達された際に知覚される。このような機序で引き起こされる痛みの病態を侵害受容性疼痛と呼ぶ。しかし、これら体性感覚伝達経路に損傷を受けると上位中枢への体性感覚入力が増弱あるいは消失するにもかかわらず、自発的に痛みや痛覚過敏、アロディニアが生じることがある。このような侵害受容器の興奮を伴わない痛みには、体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる神経障害性疼痛と精神心理的な疾患によって痛みが発症する心因性疼痛の2つの病態が、現在、想定されている。

末梢神経から大脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が存在すると、末梢神経終末上の侵害受容器の興奮がなくても脊髄後角神経細胞以上の神経系で神経応答の過敏性が発現し、痛覚過敏やアロディニア、自発痛が出現し、このような神経応答の過敏性を神経障害性疼痛と考える。神経障害性疼痛の発症には、イオンチャネルの変化やNMDA受容体などの発現増加、神経線維の発芽、グリア細胞の活性化など様々な分子生物学的機序が示されている。電気生理学的には、末梢神経障害によってwind-up現象や長期増強(LTP)などが起こることも示されている²⁾。さらに、末梢神経障害では下行性疼痛修飾系の抑制系を司るOFF神経細胞の機能が減弱する結果、痛覚過敏やアロディニアのような脊髄後角神経細胞の過敏性が発現することも示されている³⁾。

このような生物学的要因に加えて、神経障害性疼痛患者が訴える痛みには生物心理社会的な要因が影響することを銘記する必要がある。したがって、臨床的に神経障害性疼痛患者を診療する場合には、体性感覚神経系の病態評価だけでなく、心理社会的な要因の有無とその影響度の強さを患者の全体的な所見として推定し、治療方針を決定するための臨床判断が必要である。

痛みの定義：

組織の実質のないし潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的情動体験

侵害受容性疼痛 nociceptive pain

アロディニア：異痛 [症] allodynia

痛覚過敏 hyperalgesia

N-メチル-D-アスパラギン酸 NMDA：N-methyl-D-aspartate

wind-up 現象 wind-up phenomenon

長期増強 long-term potentiation

参考文献

- 1) Mersky H, Bogduk N : Classification of chronic pain, 2nd ed. IASP Press, 1994
- 2) Kuner R : Central mechanisms of pathological pain. Nature Medicine 2010 ; 16 : 1258-1266
- 3) Leong ML, Gu M, Spelz-Paiz R, et al : Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. J Neurosci 2011 ; 31 : 17028-17023

3. 神経障害性疼痛を呈する疾患

CO3：神経障害性疼痛に含まれる疾患にはどのようなものがあるか？

神経障害性疼痛の原因には、栄養代謝性、外傷性、虚血性、中毒性、遺伝性、感染性、圧迫／絞扼性、免疫性、腫瘍性、変性疾患などがあり、神経障害性疼痛の主な疾患には以下（表1）のようなものがある。ただし、ここに挙げた疾患名だけではない。

エビデンス総体の総括：A

表1 一般疾患の痛みの病態分類（神経障害性疼痛の原因となり得る疾患一覧）（文献1より引用）

<p style="text-align: center;">栄養代謝性：</p> <p>アルコール性多発ニューロパチー アルコール性ニューロパチー 栄養障害による神経障害 （脚気，ペラグラなど） 甲状腺機能低下症性ニューロパチー 有痛性糖尿病性神経障害 尿毒症性ニューロパチー ファブリー病 ポルフィリン症性ニューロパチー など</p> <p style="text-align: center;">遺伝性：</p> <p>圧脆弱性遺伝子ポリニューロパチー 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー など</p>	<p style="text-align: center;">外傷性：</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tbody> <tr> <td data-bbox="617 778 930 1215"> <p>医原性神経障害 開胸術後疼痛症候群 外傷後後遺症／手術後後遺症 （術後遷延性創部痛など） 虚血後脊髄症 幻肢痛 神経根引き抜き損傷 神経障害性脊髄障害 神経損傷後遺症 脊髄係留症候群 脊髄出血／梗塞 脊髄損傷後遺症 多発性脳神経障害</p> </td> <td data-bbox="935 778 1245 1215"> <p>断端神経痛 乳房切除術後 脳卒中後遺症 （視床痛，脳血管奇形など） 複合性局所疼痛症候群 ヘルニア縫合術後痛 放射線照射後神経叢障害 放射線照射後脊髄症／放射線 照射後脳症 放射線照射後脳症／脊髄症 末梢神経断裂／損傷 腕神経叢引き抜き損傷 など</p> </td> </tr> </tbody> </table>		<p>医原性神経障害 開胸術後疼痛症候群 外傷後後遺症／手術後後遺症 （術後遷延性創部痛など） 虚血後脊髄症 幻肢痛 神経根引き抜き損傷 神経障害性脊髄障害 神経損傷後遺症 脊髄係留症候群 脊髄出血／梗塞 脊髄損傷後遺症 多発性脳神経障害</p>	<p>断端神経痛 乳房切除術後 脳卒中後遺症 （視床痛，脳血管奇形など） 複合性局所疼痛症候群 ヘルニア縫合術後痛 放射線照射後神経叢障害 放射線照射後脊髄症／放射線 照射後脳症 放射線照射後脳症／脊髄症 末梢神経断裂／損傷 腕神経叢引き抜き損傷 など</p>
<p>医原性神経障害 開胸術後疼痛症候群 外傷後後遺症／手術後後遺症 （術後遷延性創部痛など） 虚血後脊髄症 幻肢痛 神経根引き抜き損傷 神経障害性脊髄障害 神経損傷後遺症 脊髄係留症候群 脊髄出血／梗塞 脊髄損傷後遺症 多発性脳神経障害</p>	<p>断端神経痛 乳房切除術後 脳卒中後遺症 （視床痛，脳血管奇形など） 複合性局所疼痛症候群 ヘルニア縫合術後痛 放射線照射後神経叢障害 放射線照射後脊髄症／放射線 照射後脳症 放射線照射後脳症／脊髄症 末梢神経断裂／損傷 腕神経叢引き抜き損傷 など</p>			
<p style="text-align: center;">虚血性：</p> <p>アレルギー性肉芽腫性血管炎 可逆性虚血性神経障害 虚血性ニューロパチー 結合組織病（血管炎） 結節性多発動脈炎 クリオグロブリン血症 多発性単神経炎 など</p>	<p style="text-align: center;">中毒性：</p> <p>化学療法誘発性ニューロパチー 金 水銀中毒 中毒性神経筋障害 シンナー 鉛 ヒ素中毒 薬物誘発性多発ニューロパチー SMON など</p>	<p style="text-align: center;">感染性：</p> <p>ジフテリア性多発ニューロパチー 神経梅毒 脊髄ろう 帯状疱疹後神経痛 ハンセン病ニューロパチー ライム病 HIV 感覚神経障害 HIV 脊髄症 HIV ニューロパチー など</p>		

表1 一般疾患の痛みの病態分類（神経障害性疼痛の原因となり得る疾患一覧）（つづき）

圧迫／絞扼性：		
下肢神経痛 頸椎症性神経根症 肘部／前腕部／手関節部／足部／ 大腿部／肩部絞扼性神経障害 絞扼性ニューロパチー 坐骨神経痛 坐骨神経絞扼症 三叉神経痛 頸髄／胸髄／腰仙髄神経根障害 神経痛	手根管症候群 頸椎／腰椎すべり症 脊髄神経根症 脊髄症 脊柱管狭窄症 脊柱管狭窄症による圧迫性脊髄症 舌咽神経障害 舌下神経障害 多発性硬化症 多発性神経障害	多発ニューロパチー 椎間板ヘルニア 慢性神経痛 慢性馬尾障害 腰椎坐骨神経痛 腰椎症 腰痛症 肋間神経痛

免疫性：
がん性ニューロパチー ギランバレー症候群 シェーグレン症候群 自己免疫性神経障害 自己免疫性ニューロパチー 神経叢炎 炎症性脱髄性多発神経障害 特発性ニューロパチー など

腫瘍性：
悪性腫瘍 腫瘍による神経圧迫または 浸潤による神経障害 脊髄腫瘍 脳腫瘍 末梢神経腫瘍 神経腫 神経サルコイドーシス 神経鞘腫 など

変性疾患他：
アミロイド性自律神経ニューロパチー シャルコー関節 自律神経性ニューロパチー 脊髄空洞症／延髄空洞症 パーキンソン病 副腎脊髄ニューロパチー など

参考文献

- 1) 花岡一雄, 小川節郎, 堀田 鏡, 他: わが国における神経障害性疼痛治療の進展と今後の展望 - 専門家によるコンセンサス会議からの提言 -. ペインクリニック 2013; 34: 1227-1237

混合性疼痛
mixed pain condition

4. 神経障害性疼痛の分類と混合性疼痛

CQ4：神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の分類とその臨床的意義は？

痛みは「組織の実質的ないしは潜在的な傷害と関連した、あるいはこのような傷害と関連して述べられる不快な感覚的情動体験」と定義されている¹⁾。器質的な原因による痛みは、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分類される。ただし、これらの痛みの病態は臨床的にオーバーラップすることも少なくなく、混合性疼痛 (mixed pain condition) と称されており、それぞれの病態に応じた薬物療法が求められる。

エビデンス総体の総括：A

解説：

侵害受容性疼痛は「神経組織以外の生体組織に対する実質的ないしは潜在的な傷害によって、侵害受容器が興奮して起こる疼痛」と定義されている。侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛を分類して評価する意義は、その原因に対する根治的治療法の可能性を検討するのに役立つことを期待していることにある。痛みを伴う疾患は、このように侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛の2つに大別されるが、痛みの重症度や遷延化によって神経系の過敏性が発現したり、神経組織内の炎症が侵害受容器を興奮させ痛みを引き起こしたりするため、両病態は混在し得る概念であることが理解されなければならない。

参考文献

- 1) Mersky H, Bogduk N: Classification of chronic pain, 2nd ed. IASP Press, 1994
- 2) Cohen SP, Mao J: Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. BMJ 2014; 348: 656
- 3) Leung L, Cahill CM: TNF- α and neuropathic pain: A review. J Neuroinflamm 2010; 7: 27

5. 末梢神経の急性炎症による痛み

CQ5：末梢神経の炎症による急性痛は神経障害性疼痛か？

神経障害性疼痛に含めるかどうかについて賛否両論があり、本ガイドラインでは末梢神経の炎症による急性痛は神経障害性疼痛に含めない。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

末梢神経に炎症が直接生じて急性痛が発症する代表的な疾患は、急性期の帯状疱疹と椎間板ヘルニアによる神経根症である。帯状疱疹では、脊髄後根神経節に潜伏感染していた水痘・帯状疱疹ウイルスが神経に炎症反応を起こし¹⁾、椎間板ヘルニアでは、椎間板の髄核が脱出することで神経根や後根神経節に炎症が及んで痛みが生じると考えられている²⁾。帯状疱疹や椎間板ヘルニアによる慢性疼痛が神経障害性疼痛であることに異論はないが、その急性痛も神経障害性疼痛とすることには賛否両論がある。その理由は以下のとおりである。

1) 神経障害性疼痛とする考え

末梢神経の神経幹に炎症が発生する時は、神経上膜を含む神経幹周囲の結合組織に分布する感覚神経終末が刺激されて生じる痛みや後根神経節細胞に炎症が及んで生じる痛みと、軸索に炎症が及び、中枢性感作を介して生じる痛みがあり、病態によってこれらの痛みが混在することもある³⁾。詳細は不明であるが、末梢神経の炎症による急性痛は、主に感覚神経終末が刺激されたり、後根神経節細胞に炎症が及んで生じると考えられる。神経上膜や後根神経節細胞は神経の一部であり、国際疼痛学会による神経障害性疼痛の定義が「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」であることに鑑みると、このような急性痛も神経障害性疼痛に含まれる。

2) 神経障害性疼痛ではないとする考え

神経障害性疼痛は難治性の慢性疼痛で、中枢性感作をきたしているため、末梢の原因を取り除いても痛みは改善しない病的な痛みである。帯状疱疹や椎間板ヘルニアによる急性痛は炎症反応を抑制すると消失する痛みを含み⁴⁻⁶⁾、また、髄核を摘出すると痛みが消失することから、これらは体性感覚系に直接影響が及んで生じる痛みであるが、原因を取り除いても改善しない神経障害性疼痛に含めることは妥当でない。

以上のように神経障害性疼痛の定義には矛盾点がある。また、末梢神経の炎症による急性痛が慢性疼痛に移行する過程では、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛が混在している可能性があるが、帯状疱疹や椎間板ヘルニアによる急性痛に神経

障害性疼痛がどの程度含まれるか判断することは現時点で困難である。そこで、本ガイドラインでは、末梢神経の炎症による急性痛は神経障害性疼痛に含めない立場をとる。ただし、抗てんかん薬や抗うつ薬が効果を示すこともあるため^{7,8)}、各論で記述する。

参考文献

- 1) 村木良一, 岩崎琢也, 佐多徹太郎: 帯状疱疹の病理 - 皮疹部の病理組織学的観察から - . 日本ペインクリニック学会誌 1998; 5: 86-91
- 2) Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, et al: Pathophysiology of disk-related sciatica: I. Evidence supporting a chemical component. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 151-158
- 3) Xu Q, Yaksh TL: A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 400-407
- 4) Chou R, Huffman LH: Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147: 505-514 [1a]
- 5) Kennedy DJ, Plastaras C, Casey E, et al: Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate versus nonparticulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disk herniation: A prospective, randomized, double-blind trial. *Pain Med* 2014; 15: 548-555 [1b]
- 6) Balakrishnan S, Bhushan K, Bhargava VK, et al: A randomized parallel trial of topical aspirin-moisturizer solution vs. oral aspirin for acute herpetic neuralgia. *Int J Dermatol* 2001; 40: 535-538 [2b]
- 7) Berry JD, Petersen KL: A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005; 65: 444-447 [1b]
- 8) Liang L, Li X, Zhang G, et al: Pregabalin in the treatment of herpetic neuralgia: Results of a multicenter Chinese study. *Pain Med* 2015; 16: 160-167 [1b]

6. 慢性疼痛症候群と神経障害性疼痛

CQ6：神経障害性疼痛患者が呈する慢性疼痛症候群とは？

慢性疼痛症候群の定義はないが、神経障害性疼痛などの疼痛疾患では、その器質的病態（発症機序）に比して不釣り合いに強い痛みの訴えやADLやQOLの低下を示すことがある。このような状態を慢性疼痛症候群と考えた場合には、神経障害性疼痛では生物心理社会的要因が複雑に絡み合った結果として慢性疼痛症候群の状態になることがある。

エビデンス総体の総括：B

解説：

神経障害性疼痛では、痛み以外に睡眠障害や活力の低下、抑うつ、不安、口渇、食欲不振など様々な併存症を伴う¹⁾。痛みによって、このような併存症を伴う機序は明らかになっていないが、これらの要因はfear-avoidance model（恐怖回避モデル）と呼ばれる痛みの悪循環モデルに合致する（図1）²⁾。つまり、痛みに対する患者の思考パターンとして“痛みの破局的思考”があるため、痛みへのとらわれが強化され、その結果、痛みが起きるような日常生活を避け、過度に安静を保つようになり、廃用障害や機能的ADLの低下、抑うつ傾向となり、これらが

恐怖回避モデル
fear-avoidance model

痛みの破局的思考
pain catastrophizing

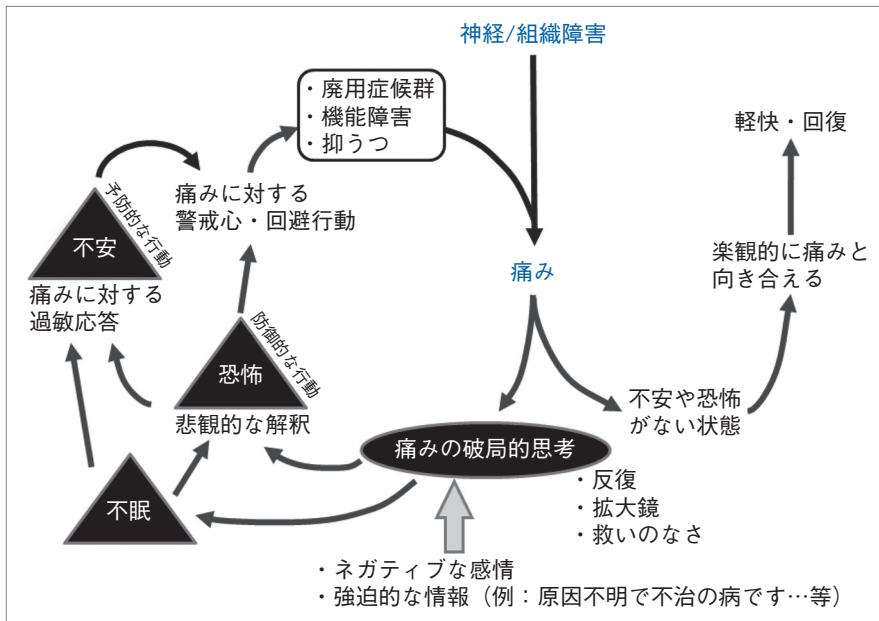


図1 痛みの恐怖回避モデル（文献2より引用一部改変）

神経障害性疼痛に対して、心理社会的要因との循環的相互作用により慢性化、重症化することが示されている。

転じて痛みに対するとらわれ（疼痛認知への偏り）と疼痛顕示行動がより強化されていくだけでなく、ADLとQOLが負のスパイラルを形成して増悪していく²⁾。このような慢性疼痛症候群と呼べるような状態に陥った神経障害性疼痛の治療では、これらの生物心理社会的な陰性要因を評価する視点が必要である。

参考文献

- 1) Meyer-Rosberg K, Kvamström A, Kinnman E, et al: Peripheral neuropathic pain: A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379-389
- 2) Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, et al: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007; 30: 77-94

7. 神経障害性疼痛の疫学

CQ7：神経障害性疼痛の保有率に関する疫学調査は存在するか？

神経障害性疼痛の保有率に関する大規模調査は少数存在する。しかし、対象国が限られており、対象となった年齢、痛みの強度と頻度にもばらつきがある。また、神経障害性疼痛か否かは、あくまでスクリーニングのための質問票で得られた点数から判断しており、神経障害性疼痛の診断手順を踏んでいない。

エビデンス総体の総括：D

解 説：

本邦では、2010年に、20～69歳の一般市民20,000人を対象としたインターネット調査が行われた。数値評価スケール（NRS）で4以上の痛みが週2回以上かつ3カ月以上継続している有痛者を慢性疼痛保有者としている。その中で「日本語版 神経障害性疼痛スクリーニング質問票」を用いて、神経障害性疼痛の可能性が高いに該当するものを神経障害性疼痛保有者としている。その結果、慢性疼痛保有率は、26.4%であり、神経障害性疼痛保有率は6.4%であった¹⁾。これを本邦の成人人口に換算すると、本邦の600万人が神経障害性疼痛を保有していると推定できる。さらに、本邦では2010年に、運動器慢性疼痛の調査が郵送で19,198名に行われた。その中で持続期間6カ月以上の有痛者660名に対して、「painDetect」を用いて神経障害性疼痛に関する再調査が行われ、神経障害性疼痛の可能性が高い有痛者は7%、要素が含まれる有痛者が13%であり、痛みは神経障害性疼痛の要因が大きいほど強かった²⁾。

海外では、2004年にフランスで行われた18歳以上の23,712名を対象とした面接・郵送・電話による調査では、3カ月以上、毎日、視覚アナログスケール（VAS）で1以上の慢性疼痛保有率31.7%、「DN4」による神経障害性疼痛保有率6.9%であった³⁾。2007年のドイツの調査では、15歳以上の3,011名を対象とした電話による調査で、3カ月以上、週3回以上の慢性疼痛保有率24.9%、「DN4」と「painDETECT」による神経障害性疼痛保有率6.5%であった⁴⁾。モロッコでも5,328名を対象に電話による調査が行われ、3カ月以上毎日継続する慢性疼痛保有者は21%、「DN4」による評価で神経障害性疼痛保有率が10.6%であった⁵⁾。

2006年の英国の報告では、3都市で6,000名への郵送によるアンケート調査を行い、2,957名の回答者中、3カ月以上の慢性疼痛保有率が48%、「LANSS」による評価で神経障害性疼痛保有率が8.2%であった⁶⁾。2009年に報告されたカナダでの18歳以上を対象とした電話による調査では、1,207名中の3カ月以上の慢性疼痛保有率は35%、「DN4」による神経障害性疼痛保有率は17.9%であった⁷⁾。2012年のブラジルからの報告では、1,597名のアンケート調査の結果、6カ月以上の慢性疼痛保有率は42%であり「DN4」による評価で神経障害性疼痛

数値評価スケール

NRS：numeric rating scale
痛みを、痛みなしを0、考えられる最大の痛みを10として、11段階の整数値で表す

視覚アナログスケール

VAS：visual analogue scale
IASPの定義では、痛みを、痛みなしを0、想像し得る最大の痛みを100として表す。100mmの長さのスケールを用いる

painDETECT

神経障害性疼痛スクリーニングのための質問票の一つ

DN4

神経障害性疼痛4項目質問票

LANSS：leeds assessment of neuropathic symptoms and signs：

神経障害性疼痛の診断法の一つ

保有率は、10%であった⁸⁾。

参考文献

- 1) 小川節郎, 井関雅子, 菊地臣一: わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査. 臨整外 2012; 47: 565-574
- 2) Nakamura M, Nishiwaki Y, Sumitani M, et al: Investigation of chronic musculoskeletal pain (3rd report): With special reference to the importance of neuropathic pain and psychogenic pain. J Orthop Sci 2014; 19: 667-675
- 3) Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al: Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008; 136: 380-387
- 4) Ohayon MM, Stingl JC: Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. J Psychires 2012; 46: 444-450
- 5) Harifi G, Amine M, Ait Ouazar M, et al: Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the Moroccan general population: A national survey. Pain Med 2013; 14: 287-292
- 6) Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al: The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: Results from a general population survey. J Pain 2006; 7: 281-289
- 7) Toth C, Lander J, Wiebe S: The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. Pain Med 2009; 10: 918-929
- 8) de Moraes Vieira EB, Garcia JB, da Silva AA, et al: Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil. J Pain Symp Manage 2012; 44: 239-251

EQ8: がん患者の神経障害性疼痛保有率の疫学調査は存在するか?

がん患者が経験する神経障害性疼痛に関して、疫学調査は存在する。しかし、がん患者が経験する神経障害性疼痛には、①がんに直接起因する痛み（神経や脊柱管への腫瘍の浸潤・転移）、②がんの治療に起因する痛み（手術、化学療法、放射線治療によるもの）、③がん以外の疾患に起因する痛み（帯状疱疹後神経痛など）が混在している。そのため、疫学調査においても、①～③を分別した調査から混在した調査まで様々であり、また、確定診断から得られた結果ではなく、神経障害性疼痛をスクリーニングするための質問票の点数から評価した調査まで様々である。

エビデンス総体の総括: C

解 説

がん性疼痛患者 11,063 名を対象として痛みの病態調査を解析した Bennet ら¹⁾ のシステマティックレビューでは、侵害受容性疼痛が 59.4%、純粋な神経障害性疼痛が 19.0%、侵害受容性と神経障害性疼痛の混合性疼痛が 20.1%、不明または他の痛みが 1.5%であった。欧州緩和医療学会（EAPC）は、1,051 名のが

ん患者の中で有痛患者 670 名を対象に「painDETECT」を使用して調査した結果、侵害受容性疼痛が 534 名、神経障害性疼痛が 113 名、痛みの原因が特定できない患者 23 名であり、神経障害性疼痛の患者像は侵害受容性疼痛と比較すると、強オピオイド鎮痛薬や鎮痛補助薬を使用している、performances state (PS) が悪いなどの特徴があった²⁾。スペイン国内の 46 病院での 8,615 名のがん患者を対象に「DN4」を用いて施行された調査では、神経障害性疼痛に該当した患者は 366 名であり、その中の 55% に侵害受容性疼痛が混在しており、がん治療中が 78.8%、神経毒性を有する化学療法中が 56% であった。さらに、背景因子を分析した結果、がんに直接起因する痛みが 68%、がん治療による痛みが 42.9%、がん以外の原因による痛みが 18.6% であった³⁾。本邦では、平均生存期間 21.5 日 (0~173 日) のがん患者 220 名の痛みにおいて、がん直接による神経障害性疼痛は 18.6% であった⁴⁾。

参考文献

- 1) Bennett MI, Rayment C, Hjeremastad M, et al: Prevalence and a etiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 2012; 153: 359-365 [2b]
- 2) Rayment C, Hjeremastad M, Aass N, et al: European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC): Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med* 2012; 27: 714-721 [2b]
- 3) García de Paredes ML, del Moral González F, Martínez del Prado P, et al: First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8,615 cancer patients: Results of the On study. *Ann Oncol* 2011; 22: 924-930 [2b]
- 4) Harada S, Tamura F, Ota S: The prevalence of neuropathic pain in terminally ill patients with cancer admitted to a palliative care unit: A prospective observational study. *Am J Hosp Palliat Care* 2015. pii: 1049909115577353 [2b]

I. 神経障害性疼痛の概論

II. 神経障害性疼痛の診断と治療

- 8. 神経障害性疼痛の診断 CQ9, CQ10
- 9. 神経障害性疼痛の臨床的特徴 CQ11
- 10. 神経障害性疼痛と QOL CQ12
- 11. 神経障害性疼痛の治療方針：概略 CQ13
- 12. 神経障害性疼痛の治療目標 CQ14

III. 神経障害性疼痛の薬物療法

IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

8. 神経障害性疼痛の診断

CQ9：神経障害性疼痛の可能性のある患者をどのようにスクリーニングするか？

神経障害性疼痛患者をスクリーニングするために開発されたスクリーニングツール（質問票）を用いる。本邦で使用可能なツールとして、神経障害性疼痛スクリーニング質問票、painDETECT 日本語版がある。

推奨度，エビデンス総体の総括：1D

解説：

日常診療において、患者の痛みが神経障害性疼痛である可能性を簡易に評価するために、複数のスクリーニングツールが開発されている。本邦で開発されたツールとして神経障害性疼痛スクリーニング質問票¹⁾があり、海外で開発されたツールとしてLANSS²⁾、S-LANSS³⁾、NPQ⁴⁾、DN4⁵⁾、ID Pain⁶⁾、painDETECT⁷⁾、StEP⁸⁾がある。このうち、StEPは腰下肢痛患者における神経障害性疼痛を同定することを目的に開発されている。

神経障害性疼痛スクリーニング質問票（図2）は、7項目の質問に対して5段階評価で回答するもので、日本人の慢性疼痛患者238名を対象とした研究において、合計得点による評価（5段階評価をそれぞれ0～4点としてスコア化、0～28

LANSS：the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
S-LANSS：Short versions of the LANSS
NPQ：Neuropathic Pain Questionnaire
DN4：the Douleur Neuropathique en 4 questions
StEP：the Standardized Evaluation of Pain

図の×印をつけた部分で、あなたが感じる痛みはどのように表現されますか？

- 1) 針で刺されるような痛みがある
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある
- 2) 電気が走るような痛みがある
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある
- 3) 焼けるようなひりひりする痛みがある
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある
- 4) しびれの強い痛みがある
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある
- 5) 衣類が擦れたり、冷風に当たったりするだけで痛みが走る
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある
- 6) 痛みの部位の感覚が低下していたり、過敏になっていたりする
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある
- 7) 痛みの部位の皮膚がむくんだり、赤や赤紫に変色したりする
 全くない 少しある ある 強くある 非常に強くある

図2 神経障害性疼痛スクリーニング質問票（文献1より引用）

いま現在のあなたの痛みは 10 点満点での程度ですか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし										最大


過去 4 週間で最も激しい痛みはどの程度でしたか


0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし										最大


過去 4 週間の痛みの平均レベルはどの程度ですか


0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし										最大

あなたの痛みの経過を表す図として、どれが最もあてはまりますか？ 印にチェックを付けて下さい


 持続的な痛みで、痛みの程度に若干の変動がある

 持続的な痛みで、時々痛みの発作がある

 痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時は痛みがない

 痛みが時々発作的に強まり、それ以外の時も痛みがある

痛みのある場所を図に示してください



痛みは他の部位にも広がりますか？

はい いいえ

はいと答えた方は、その場所と広がりが方も書いてください

痛みのある部位では、焼けるような痛み（例：ヒリヒリするような痛み）がありますか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

ピリピリしたり、チクチク刺したりするような感じ（蟻が歩いているような、電気が流れているような感じ）がありますか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

痛みがある部位を軽く触られる（衣服や毛布が触れる）だけでも痛いですか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

電気ショックのような急激な痛みの発作が起きることはありますか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

冷たいものや熱いもの（お風呂のお湯など）によって痛みが起きますか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

痛みのある場所に、しびれを感じますか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

痛みがある部位を、少しの力（指で押す程度）で押しても痛みが起きますか？

一度もない ほとんどない 少しある ある程度ある 激しい 非常に激しい

図3 painDETECT 日本語版（文献9より引用）

点）ではカットオフ値9点で感度70%，特異度76%で，重み付けスコアによる評価（0～9点）ではカットオフ値4点で感度88%，特異度72%で神経障害性疼痛患者をスクリーニングできることが示されている¹⁾。海外のツールのうち，painDETECTは日本語版（図3）が作成され，その信頼性・妥当性が確認されている⁹⁾。9項目の質問をスコア化（0～38点）し，カットオフ値19点で感度85%，特異度80%で神経障害性疼痛をスクリーニングできることがオリジナルの研究で示されている⁷⁾。

神経障害性疼痛の評価・診断方法に関する既存のガイドラインとして，欧州神経学会（EFNS）¹⁰⁾と国際疼痛学会（IASP）¹¹⁾のガイドラインがある。これらの

欧州神経学会：
EFNS：European Federation
of Neurological Societies
国際疼痛学会：
IASP：International
Association for the Study of
Pain

ガイドラインでは、各ツールの優劣については評価されていない。推奨として、各スクリーニングツールは、特に非専門家が神経障害性疼痛の可能性のある患者を同定するために使用できる利点があるが、神経障害性疼痛と診断される患者の10～20%を同定することができないため、「スクリーニングツールの結果を診断に置き換えてはならない^{10,11)}」、また、「疫学研究の目的で使用することについては妥当性の検証が必要である¹⁰⁾」と記述されている。

各スクリーニングツールの質（妥当性、信頼性など）について比較・評価した研究として、Mathiesonらによるシステマティックレビュー¹²⁾がある。彼らは、オリジナルのDN4とNPQにおいて測定ツールとしての質の高さが比較的多くの評価項目で示されているが、すべてのツールの評価は低いエビデンスにより支えられている（評価対象は海外で開発されたツールのみ）、また、上記のガイドラインと同様に、「スクリーニングツールの使用を詳細な臨床評価に置き換えてはならない」と結論づけている。

以上より、本ガイドラインでは、診療において神経障害性疼痛の可能性のある患者をスクリーニングするために、本邦で使用可能なスクリーニングツールを用いることを推奨する。ただし、スクリーニングツールの結果で神経障害性疼痛の診断をしてはならない。

参考文献

- 1) 小川節郎：日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. *ペインクリニック* 2010;31:1187-1194 [5]
- 2) Bennett M:LANSS pain scale:The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. *Pain* 2001;92:147-157 [5]
- 3) Bennett M, Smith BH, Torrance N, et al:The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin:Validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005;6:149-158 [5]
- 4) Krause SJ, Backonja MM:Development of a Neuropathic Pain Questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306-314 [5]
- 5) Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al:Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29-36, [5]
- 6) Portenoy R:Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire:ID Pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1555-1565 [5]
- 7) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al:PainDETECT:A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920 [5]
- 8) Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, et al:A novel tool for the assessment of pain:Validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6:e1000047 [5]
- 9) Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, et al:Validity and reliability of the Japanese version of the PainDETECT questionnaire:A multi-centre observational study. *PLoS One* 2013;8:e68013 [5]
- 10) Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al:EFNS guidelines on neuropathic pain assessment:Revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-1018 [5]
- 11) Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al:NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27 [5]

- 12) Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, et al: Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties: A systematic review. J Clin Epidemiol 2015; 68: 957-966 [5]

CQ10：神経障害性疼痛はどのように診断するか？

まず、神経障害性疼痛を示唆する現症と病歴を確認し、次に神経学的診察による感覚障害の評価、神経病変あるいは疾患を診断する検査を行う。アルゴリズムに沿って診断を確定することが望ましい。

推奨度、エビデンス総体の総括：1D

解説：

神経障害性疼痛の評価・診断方法に関する既存のガイドラインとして、欧州神経学会（EFNS）¹⁾と国際疼痛学会（IASP）²⁾のガイドラインがあり、IASPの神経障害性疼痛分科会（NeuPSIG）が作成した診断アルゴリズム（Grading system）³⁾が推奨されている（図4）。神経障害を引き起こす病変や疾患に関わらず、

欧州神経学会：
EFNS：European Federation of Neurological Societies
国際疼痛学会：
IASP：International Association for the Study of Pain
IASP 神経障害性疼痛分科会：
NeuPSIG：Neuropathic Pain Special Interest Group

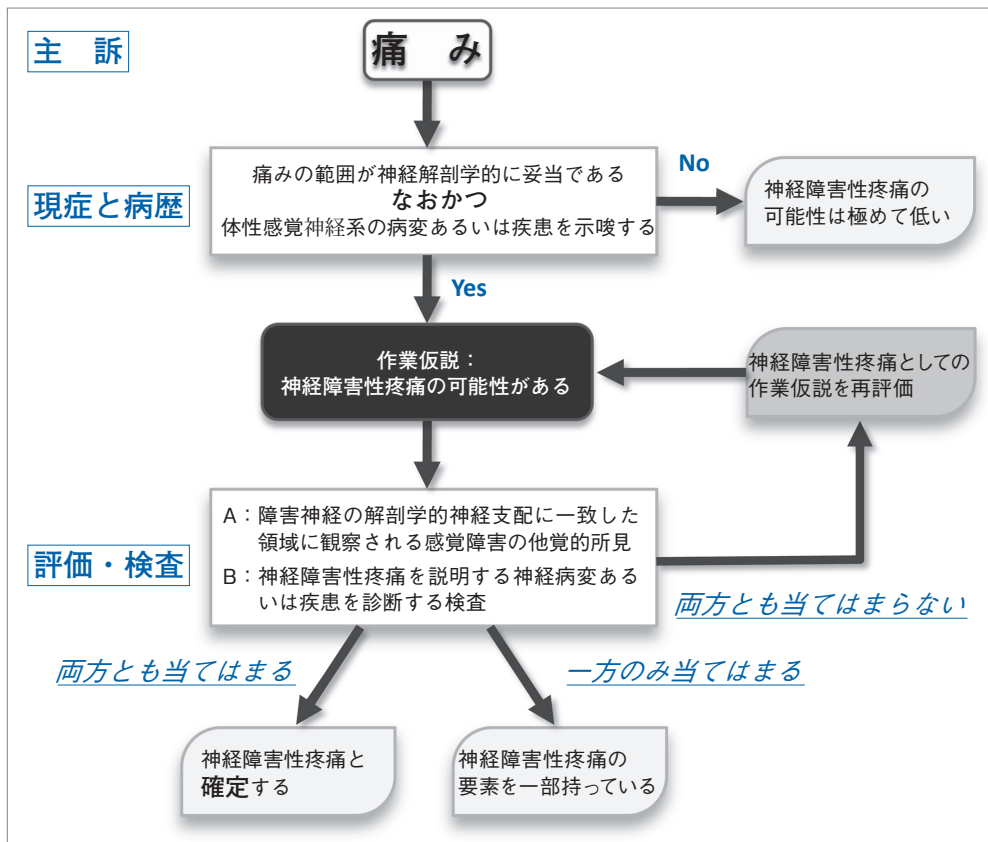


図4 神経障害性疼痛診断アルゴリズム（文献3より引用改変）

同一の診断アルゴリズムに沿って評価・診断する方法が提唱されており、神経障害性疼痛の診断に関する現在の国際標準として広く用いられている。診断法の有用性を検証するための質の高い研究は行われていない。

まず、神経障害性疼痛を示唆する現症と病歴について詳細な問診を行い、痛みの範囲が神経解剖学的に妥当であること、および体性感覚神経系を障害する病変や疾患^{注1}があることを示唆する病歴の有無が確認できれば、神経障害性疼痛の可能性があると判断する。神経障害性疼痛を有する患者が自覚する痛みの範囲は、障害された神経の皮膚分節（デルマトーム）と完全に一致しないことも稀ではなく、逆に侵害受容性疼痛を引き起こす疾患において、特定の神経支配領域に関連痛が自覚されることもある（例：股関節由来の痛みが臀部から下腿にかけての放散痛として自覚される）ため、痛みの範囲が神経解剖学的に妥当であるか評価することは痛みを専門としない医師にとって難しいことも多い。原因となる疾患に典型的にみられる痛みの分布パターンであるか、痛みの性状が神経障害性疼痛に特徴的であるか^{注2}、なども含めて判断する必要がある。

神経障害性疼痛の可能性があると判断される場合は、(A) 神経学的診察により障害神経の解剖学的神経支配に一致した領域に観察される感覚障害（感覚低下、感覚過敏、アロディニアなど）の他覚的所見の有無、(B) 検査により神経障害性疼痛を説明する神経病変あるいは疾患の有無を確認する。A、B がともに該当する場合に神経障害性疼痛と確定し、どちらか一方のみ該当する場合は神経障害性疼痛の要素を一部持っているとして診断する。A、B ともに該当しない場合を除き、神経障害性疼痛の治療対象と考える。

神経学的診察において、深部組織（筋、腱、関節）や内臓の感覚障害（振動覚を除く）を臨床的に評価する方法はないため、感覚障害の評価は一般的に皮膚に対して行われる。触覚（脱脂綿などで皮膚をそっと触れる）と痛覚（ピンの先で皮膚を刺激）の評価が行われることが多いが、偽陰性を防ぐためには温覚、冷覚、深部覚についても評価することが望ましい。アロディニアの有無についても、触刺激、圧刺激、温冷覚刺激により評価する。より詳細に感覚異常を評価する方法として定量的感覚試験（QST）の有用性が報告されている^{1,2,4,5}が、現時点では研究目的の検査の域を出ていない。どのような評価法を用いる場合においても、感覚障害の評価は痛みと同様に患者の主観的評価であること、神経障害がない領域にも患者が感覚異常を自覚する場合があること（例：炎症による痛覚過敏、障害神経の支配領域を超えたアロディニア≒中枢性感作、転換性障害など精神心理的反応）に留意する必要がある。

神経障害性疼痛を説明する神経病変あるいは疾患を評価するための検査には、画像検査（MRI、CT）、神経生理学的検査（神経伝導検査、三叉神経反射、レーザー誘発電位（LEPs）など）、角膜共焦点顕微鏡（CCM）、皮膚生検などがある^{1,2,5}。画像検査は、中枢および末梢神経の変性、圧迫、浸潤などを評価するために行うが、画像では評価できない疾患も多くあること、画像所見で神経障害性疼痛の重症度は診断できないことに留意する。神経伝導検査では太い神経線維（Aβ線維）の評価しかできない（痛覚に関わるAδ、C線維の評価はできない）

注1：「3. 神経障害性疼痛を呈する疾患」の項を参照

注2：「9. 神経障害性疼痛の臨床的特徴」の項を参照

定量的感覚試験：
QST：Quantitative Sensory
Testing

レーザー誘発電位：
LEPs：laser evoked poten-
tials

角膜共焦点顕微鏡：
CCM：corneal confocal
microscopy

ため、検査を行う場面は限定される。三叉神経反射は三叉神経痛および顔面領域の神経障害性疼痛の鑑別診断に^{1,2,5,6)}、LEPsは痛覚伝導系の異常の評価に^{1,2,5)}、CCMによる角膜神経線維の評価は主に糖尿病性多発神経障害の評価に^{5,7)}、皮膚生検による表皮内神経線維密度の評価はsmall fiber neuropathyの診断に^{1,2,5)}それぞれ有用であることが報告されているが、本邦において現時点では研究目的の検査の域を出ていない。以上のことから、神経障害性疼痛を説明する神経病変あるいは疾患を検査により証明することは临床上必須であるとはいえ、診断においては、ていねいな問診と神経学的診察が非常に重要である。

参考文献

- 1) Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1010-1018 [5]
- 2) Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al: NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14-27 [5]
- 3) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al: Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635 [5]
- 4) Rolke R, Baron R, Maier C, et al: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231-243 [5]
- 5) Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK: Neuropathic pain assessment: Update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 537-545 [5]
- 6) Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, et al: Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology* 2006; 66: 139-141 [5]
- 7) Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, et al: Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 9-14 [5]

9. 神経障害性疼痛の臨床的特徴

CQ11：神経障害性疼痛の臨床的特徴は？

障害された神経支配領域に一致した部位に、自発的な痛みや刺激によって誘発される痛みがあり、その部位に感覚の異常を合併する。

推奨度，エビデンス総体の総括：2D

解説：

神経障害性疼痛は、侵害受容性疼痛と異なった特徴的な痛みを呈する。障害された神経支配領域に一致した部位に、自発的な痛み（持続的もしくは間欠的）や刺激によって誘発される痛み（アロディニア、痛覚過敏）があり、神経が障害されることにより生じる様々な感覚の異常を合併する点が特徴的である¹⁾。特に、灼けるような痛みとしびれに加えてアロディニアと感覚低下もしくは感覚過敏が存在する場合には神経障害性疼痛が疑われる²⁾。

神経障害性疼痛の痛みの特徴的な性質については、欧米、また本邦において開発されたスクリーニングツールが参考になる（表2）²⁻⁸⁾。

ただし、これらの特徴によって神経障害性疼痛を診断することはできない。あくまでもスクリーニングレベルであることを認識しなければならない。診断には

表2 各種スクリーニングツールの比較（文献2, 4~8を基に作成）

	ID Pain ⁴⁾	NPQ ⁵⁾	pain DETECT ⁶⁾	LANSS ⁷⁾	DN4 ⁸⁾	神経障害性疼痛スクリーニングツール ²⁾
刺すような、ちくりとする	+	+	+	+	+	+
電撃痛もしくはビーンと走るような	+	+	+	+	+	+
熱いもしくは灼けるような（ヒリヒリするような）	+	+	+	+	+	+
しびれたような	+	+	+		+	+
軽く触れるだけで痛む	+	+	+	+		+
冷たいもしくは凍るような		+			+	
軽く押されるだけで痛い			+			
熱いもの、もしくは冷たいもので痛む			+			
天気の変化で痛む		+				
関節に限られた痛み	-					
むずがゆい				+		
痛みのパターン			+			
他の部位に拡がる痛み（放散痛）			+			
自律神経の変化を伴う	+					+
感覚低下、もしくは感覚過敏						+

表3 疾患による特徴的な痛みの性質の違い（文献2, 9~12を基に作成）

帯状疱疹後神経痛 ⁹⁾	有痛性糖尿病性神経障害 ¹⁰⁾	脊髄損傷後疼痛 ¹¹⁾	神経障害性疼痛全般 ^{2,12)}
うずくような	うずくような		
灼けるような	灼けるような	灼けるような	灼けるような
ビーンと走るような	ビーンと走るような		ビーンと走るような
			ひりひりする
	ちくりとする		
	槍で突き抜かれるような		
	ひきつるような		
		切り裂かれるような	
		突き通すような	
むずがゆい	むずがゆい		むずがゆい
	しびれたような	しびれたような	しびれたような
アロディニア	アロディニア	アロディニア	アロディニア
痛覚過敏		痛覚過敏	痛覚過敏

表4 神経障害性疼痛と侵害受容性（炎症性）疼痛の特徴の相違点（文献13より引用改変）

		神経障害性疼痛	侵害受容性疼痛（炎症性疼痛）
陽性症状/徴候	傷害部位の自発痛	あり	あり
	侵害温熱刺激に対する痛覚過敏	稀にある	頻度が高い
	冷刺激に対するアロディニア	頻度が高い	稀にある
	圧刺激に対する感覚閾値の増加と痛覚過敏	しばしばある	基本的でない
	体性感覚刺激の後に、その刺激感が続くこと	しばしばある	稀にある
	特徴的な自覚症状	発作痛, 灼熱痛	ズキズキする痛み
	傷害部位よりも拡がる痛み	基本的でない	基本的でない
陰性症状/徴候	傷害神経領域の感覚障害	あり	なし
	傷害神経領域の運動障害	しばしばある	なし

前項で示されたとおり，痛みの範囲が神経学的に妥当であるか，その部位に感覚障害を認めるか，などの身体的徴候の診察とそれを裏づける病歴や画像診断等の検査所見が必要である¹⁾，ということを明記しておく。

また，疾患による特徴的な痛みの性質の違いについて表3に示す^{1,9-12)}。

神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の体性感覚神経系の陽性および陰性所見は診断の参考とできる(表4)¹³⁾。

参考文献

- 1) Haanpää M, Treede RD: Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. IASP Clinical Updates 2010; 18: Issue 7 [5]
- 2) 小川節郎: 日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニングツール質問表の開発. ペインクリニック 2010; 31: 1187-1194 [5]
- 3) Cruccu G, Truini A: Tools for assessing neuropathic pain. PLoS Med 2009; 6: Issue 4 [5]
- 4) Portenoy R: Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1555-1565 [5]
- 5) Krause SJ, Backonja MM: Development of a neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain 2003; 19: 306-314 [5]
- 6) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al: PainDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1911-1920 [5]
- 7) Bennett MI: The LANSS Pain Scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. Pain 2001; 92: 147-157 [5]
- 8) Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29-36 [5]
- 9) Johnson RW, Whitton TL: Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 551-559 [5]
- 10) Tesfaye S, Kempler P: Painful diabetic neuropathy. Diabetologia 2005; 48: 805-807 [5]
- 11) Hulsebosch CE: From discovery to clinical trials: Treatment strategies for central neuropathic pain after spinal cord injury. Curr Pharm Des 2005; 11: 1411-1420 [5]
- 12) Irving GA: Contemporary assessment and management of neuropathic pain. Neurology 2005; 64: S21-S27 [5]
- 13) Jensen TS: Pathophysiology of pain: From theory to clinical evidence. Eur J Pain 2008; 2: S13-S17

10. 神経障害性疼痛と QOL

CQ12：神経障害性疼痛の QOL に与える影響は？

神経障害性疼痛は、慢性疼痛疾患の中でも重症度が高く、非神経障害性疼痛に比して生活の質(QOL)に与える影響は大きい。特に、痛みの重症度が高ければ QOL の低下が著しい。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

QOL とは人生・生活の質を示し、特に医学領域では健康関連 QOL (HRQL) と記載されることも多い。すなわち、健康に関連しない QOL とは、人生における尊厳や喜び、苦楽の深さについて価値観や希望、目標、家族構成、経済状態、文化的活動などが含まれるのに対して、健康関連 QOL は、健康状態の客観的評価だけでなく、患者の主観的な健康状態の理解や生活全般の well-being の度合い、価値観によって構成される。ここでは健康関連 QOL のみについて述べる。

神経障害性疼痛に関する QOL についての報告は、フランスから報告された大規模疫学調査^{1,2)} で明らかにされている。3 カ月間以上痛みが継続する慢性疼痛患者は人口の 31.7% に及び、その中でも神経障害性疼痛は約 20% (人口あたり約 7% の罹患率 (本邦換算で少なくとも 500 万人以上)) を占めることが報告されており、神経障害性疼痛患者の 70% (人口の 5%) 以上は痛みの程度が中等度から重度と評価²⁾ しており、神経障害性疼痛以外の慢性疼痛疾患よりも重症度が高く罹病期間が遷延化しやすいため、医療費も高かった³⁾。つまり、神経障害性疼痛は、慢性疼痛疾患の中でも特に重症度が高いといえる。ヨーロッパで標準的に用いられている QOL 尺度の EQ-5D で評価すると、平均的な神経障害性疼痛患者の EQ-5D は 0.4~0.6、重症神経障害性疼痛患者では 0.2 前後とされる。EQ-5D は「0」を死亡した状態、「1」を健康な状態とし 0~1 の間の数字で QOL を評価する尺度で、EQ-5D=0.4~0.5 は「終末期がん患者が痛みとは無関係に倦怠感等から日常生活を床上で過ごしている QOL」と同程度であり、さらに、EQ-5D=0.2 は「心筋梗塞患者が絶対安静状態で生活している QOL」と同程度である。このように、神経障害性疼痛患者の QOL 障害は著しい。

参考文献

- 1) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al: Prevalence of chronic pain with neuropathic pain characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-387 [4]
- 2) Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, et al: The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain* 2011; 152: 2836-2843 [4]
- 3) O'Connor AB: Neuropathic pain: Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 27; 95-112, 2009 [3b]

生活の質：
QOL : quality of life

健康関連 QOL：
HRQL : health-related QOL

EQ-5D : EuroQol 5 Dimension
欧州で開発された HRQL

11. 神経障害性疼痛の治療方針：概略

CQ13：神経障害性疼痛に対する治療方針の概略は？

神経障害性疼痛は、慢性疼痛疾患の中でも痛みの重症度が高く、QOLの低下が著しい。したがって、治療目標の設定は、痛みの重症度と、ADLとQOLの2つの視点から行う。痛みの緩和のためには薬物療法が基本であるが、段階的に実施する薬物療法が無効な場合や薬物療法の忍容性が低い場合には、神経刺激療法やごく一部の神経ブロック療法を検討する。また、ADLとQOLの改善のためには、リハビリテーションなどの機能訓練を通じて自己効力感を再獲得させる。このように、神経障害性疼痛の治療は生物心理社会的な要因に応じた様々な治療アプローチを組み合わせる集学的診療が重要である。

エビデンス総体の総括：B

解 説：

神経障害性疼痛では、痛み以外に睡眠障害や活力の低下、抑うつ、不安、口渇、食欲不振など様々な併存症を伴い¹⁾、これらは痛みの悪循環モデル（fear-avoidance model：恐怖回避モデル）を形成する陰性要因となり、ADLとQOLが負のスパイラルを形成して増悪していく²⁾。このような慢性疼痛症候群に陥った神経障害性疼痛の治療では、これらの生物心理社会的な陰性要因を評価する視点が必要で、治療目標の設定は痛みの重症度とADLあるいはQOLの2つの視点から行う。

痛みの緩和のためには薬物療法が基本となるが、段階的に実施する薬物療法が無効ないしは効果不十分な場合や薬物療法の忍容性が低い場合には、神経刺激療法^{3,4)}やごく一部の神経ブロック療法を検討する。また、ADLとQOLの改善のためには、リハビリテーションなどの機能訓練を通じて自己効力感を再獲得させる。このように、神経障害性疼痛の治療は、生物心理社会的な要因に応じた様々な治療アプローチを組み合わせる集学的診療が重要であり、治療のゴール設定は、痛みが十分に緩和することだけでなく、有意義な日常生活を過ごし、精神心理的な問題に捉われないように設定する。

参考文献

- 1) Meyer-Rosberg K, Kvamström A, Kinnman E, et al: Peripheral neuropathic pain: A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379-389
- 2) Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, et al: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007; 30: 77-94
- 3) Deer TR, Krames E, Mekhail N, et al: The appropriate use of neurostimulation: New and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. *Neuromodulation* 2014; 17: 599-615
- 4) NICE clinical guideline 2008 [spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin]

日常生活動作

ADL: activity of daily living

忍容性: 明白な有害作用（副作用）が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度

12. 神経障害性疼痛の治療目標

CQ14：神経障害性疼痛の治療目標はどのように設定すべきか？

神経障害性疼痛に対して使用されている薬物は、病態の完全治癒を可能にするものではない。痛みの軽減とともに、ADLやQOLの改善を目標とすることも重要である。

推奨度，エビデンス総体の総括：1D

解 説：

神経障害性疼痛の成立機序について明らかにされていない点も多く、現時点で病態の寛解を可能にする薬物は存在しない。薬物療法を行う際には、鎮痛効果に加えて、安全性および忍容性、他の薬物との相互作用を検討しなければならない。また、依存や乱用の可能性、長期使用による身体への影響についても考慮すべきである¹⁾。

欧州神経学会（EFNS）やIASPの神経障害性疼痛分科会（NeuPSIG）のガイドラインでは、痛みの多面的評価（MPQ）などよりも、痛みの強度（VASなど）の軽減を優先項目としており、ADLなどについては、二次的な評価項目に設定されているのが現状である。IMMPACTは、慢性疼痛の臨床試験において、痛みの強度、身体機能、精神機能、患者満足度、副作用の徴候、治療に対するアドヒアランスの6項目を評価することを推奨しており^{2,3)}、臨床上、これらを総合的に評価することは極めて重要と考えられる。

神経障害性疼痛の診療では、痛みの程度の改善のみならず、生活活動や社会活動のレベルなど、ADLとQOLの向上を念頭に治療を進めることも重要である。

参考文献

- 1) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-251 [1a]
- 2) Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, et al: Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2003; 106: 337-345 [1a]
- 3) Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al: Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008; 9: 105-121 [1a]

欧州神経学会：
EFNS：European Federation
of Neurological Societies

IASP 神経障害性疼痛分科
会：
NeuPSIG：Neuropathic Pain
Special Interest Group

マギル疼痛評価票：
MPQ：McGill Pain Question-
naire

IMMPACT：
Initiative on Methods,
Measurement, and Pain
Assessment in Clinical Trials

I. 神経障害性疼痛の概論

II. 神経障害性疼痛の診断と治療

III. 神経障害性疼痛の薬物療法

13. 神経障害性疼痛の薬物療法 CQ15, CQ16
14. Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド CQ17
15. 三環系抗うつ薬 CQ18, CQ19
16. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) CQ20
17. ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液 CQ21
18. オピオイド鎮痛薬 [軽度]: トラマドール CQ22
19. オピオイド鎮痛薬 [中等度]: ブプレノルフィン CQ23, CQ24, CQ25, CQ26
20. オピオイド鎮痛薬 [強度]: フェンタニルなど CQ27
21. 神経障害性疼痛薬物療法で用いる選択薬の種類と使用方法
22. その他の抗うつ薬 CQ28
23. 抗てんかん薬 CQ29
24. NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬 CQ30
25. 抗不整脈薬 CQ31
26. 漢方薬 CQ32

IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

13. 神経障害性疼痛の薬物療法

CQ15：神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果の指標と薬物の推奨度は？

神経障害性疼痛全般に対する薬物療法の治療効果は、痛みだけでなく QOL の改善に着目する必要がある。

本邦で鎮痛薬として承認されている薬物の中では、第一選択薬として三環系抗うつ薬（アミトリプチリン）、プレガバリン、デュロキセチン^{注1}が推奨され、第二選択薬としてトラマドール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液が推奨される。第三選択薬としてトラマドール以外のオピオイド鎮痛薬が挙げられる。ただし、各薬物の保険承認病名は異なるため、臨床使用にあたって留意が必要である。また、トラマドールを含むオピオイド鎮痛薬の長期使用時およびトラマドールとブプレノルフィン貼付剤以外のオピオイド鎮痛薬の導入にあたっては、疼痛医療専門医の併診が望ましい。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

神経障害性疼痛の病態・疾患は多岐にわたり^{注2}、個々の病態・疾患に対する臨床試験を行うことは極めて困難である。したがって、本ガイドラインは神経障害性疼痛全般に対する推奨事項を示すことを目的とし、複数の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果があり、本邦で鎮痛薬として承認されている薬物を第一選択薬とした。第二選択薬の推奨事項は、1種類の神経障害性疼痛疾患に対してのみ鎮痛作用のある薬物を選択した（図5）。また、オピオイド鎮痛薬は複数の神経障害性疼痛疾患に対して有効であることが示されているが、長期使用における安全性への懸念があるため、第三選択薬とした。ただし、オピオイド鎮痛薬の中でもトラマドールは比較的 QOL の改善効果が高く、精神依存形成の危険性が少ないため、第二選択薬に分類した。トラマドールを含むオピオイド鎮痛薬の長期使用では疼痛医療専門医の併診が望ましい。

13-1. 第一選択薬

プレガバリン・ガバペンチン

プレガバリン^{注1}は、中枢神経系において、電位依存性カルシウム（Ca²⁺）チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することにより興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。帯状疱疹後神経痛¹⁻⁵⁾、糖尿病性神経障害に伴う痛みやしびれ⁶⁻¹⁴⁾、脊髄損傷後疼痛^{15,16)} に対して、プラセボに比べ有意な鎮痛効果があり、睡眠の質や痛みに伴う抑うつ、不安も改善することが示されており、痛みだけでなく QOL の

注1：デュロキセチン

使用上の注意として、痛みに対して本薬を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること

注2：「3. 神経障害性疼痛を呈する疾患」表1参照

注1：プレガバリン：神経障害性疼痛に対して承認

神経障害性疼痛 薬物療法アルゴリズム

第一選択薬 [複数の病態に対して有効性が確認されている薬物]

- ◇Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド
プレガバリン, ガバベンチン
- ◇セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
デュロキセチン
- ◇三環系抗うつ薬 (TCA)
アミトリプチリン, ノルトリプチリン, イミプラミン

第二選択薬 [1つの病態に対して有効性が確認されている薬物]

- ◇ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液
- ◇トラマドール

第三選択薬

- ◇オピオイド鎮痛薬
フェンタニル, モルヒネ, オキシコドン,
ブプレノルフィン, など

図5 本邦における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム

改善効果も明らかである。神経根症に対する鎮痛効果¹⁷⁾や脊髄損傷後疼痛および脳卒中後疼痛についても鎮痛効果が確認されている^{16,18)}。プレガバリンは、眠気やふらつき、浮動性めまいなどの副作用があり、慎重な漸増が必要であるが、忍容性は比較的高い¹⁹⁾。ただし、腎機能低下患者には投与量を減量する必要がある。プレガバリンの初期用量は、添付文書上は150 mg/日 朝・夕食後2回投与から開始することにはなっているが、高齢者や副作用軽減を考慮して25~75 mg/日就寝前1回投与から開始することもある。

プレガバリンと同様にCa²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドとして作用する薬物には、ガバベンチン^{注2}とガバベンチンエナカルビル^{注3}があるが、いずれも本邦では鎮痛薬としての承認は得られていない。しかし、ガバベンチンは、

注2：ガバベンチン：てんかん部分発作に対して承認

注3：ガバベンチンエナカルビル：特発性レストレスレッグス症候群に対して承認

海外では複数の神経障害性疼痛に対して鎮痛効果と QOL の改善効果が示されており、海外では第一選択薬と位置づけられている²⁰⁾

三環系抗うつ薬 (TCA)

TCA^{注4)}は、非常に多岐にわたる末梢性や中枢性神経障害性疼痛に対し、プラセボに比して有意な鎮痛効果がある。TCA は、抗うつ作用とは別な機序で鎮痛特性を有することが明らかにされている。TCA の中でも Amitriptyline の神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は、帯状疱疹後神経痛²¹⁻²³⁾、糖尿病性神経障害による痛みやしびれ^{24,25)}、外傷性神経損傷²⁶⁾、脳卒中²⁷⁾ のような様々な疾患・病態にかかわらずほぼ同程度であった。セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用のバランスが取れた三級アミン TCA (Amitriptyline, Imipramine) とノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する二級アミン TCA (Nortriptyline) との間で、鎮痛効果に差はないとされ^{28,29)}、二級アミン TCA (Nortriptyline) は、三級アミン TCA (Amitriptyline および Imipramine) よりも忍容性に優れ、鎮痛効果は同等であるとの理由から好ましい。高齢患者の場合は特に、75 mg 以上で転倒、100 mg 以上で心突然死の発症が増加することが報告されており、TCA の使用は低用量から開始し、慎重に使用するべきである²⁰⁾。また、TCA を用いた臨床試験の多くが 2000 年以前の報告であるため、QOL の評価が十分に検討されておらず、QOL の改善効果は明らかでない。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

デュロキセチン^{注5)}はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の一つで、TCA に比して安全に使用しやすく、心疾患のある患者ではより良い選択肢である。SNRI の鎮痛機序は下行性疼痛抑制系の賦活作用に起因すると考えられている。デュロキセチンは、糖尿病性神経障害による痛みやしびれを対象とする臨床試験で、プラセボに比して鎮痛効果が確認され³⁰⁻³⁴⁾。52 週間の試験で安全性が確認されている^{35,36)}。さらに、がん化学療法誘発性ニューロパチー³⁷⁾ や神経根症を伴う腰痛症³⁸⁾ に対する鎮痛効果も示されている。本邦で行われた臨床試験で、デュロキセチンの副作用のうち、発現率が 5% 以上かつプラセボに比して有意に高かった症状は傾眠と悪心であるが、その程度は軽度または中等度であった³⁵⁾。投与初期の副作用の発現を抑制するために 20 mg/日から治療を開始し、1~2 週間後に最適投与量 (維持量) 40~60 mg/日まで増量する。この 40~60 mg/日という投与量により、デュロキセチンは投与開始後 1 週間目から鎮痛効果が得られる³⁵⁾。また、60 mg/日を 1 日 1 回投与と 1 日 2 回分割投与とでは鎮痛効果が等しいと考えられ、60 mg/日を 1 日 2 回分割投与の方が副作用は減少する³⁰⁾。デュロキセチンは末梢神経障害 (ニューロパチー) に対してのみ、痛みだけでなく QOL の改善が明確に示されている。デュロキセチン以外の SNRI は、Venlafaxine^{注6)} と Milnacipran^{注7)} があり、Venlafaxine が複数の神経障害性疼痛疾患に対して鎮痛効果を発揮することは明らかにされており、デュロキセチンと同等の推奨度²⁰⁾ であるが、Milnacipran は神経障害

注4： Amitriptyline が抗うつ薬および神経障害性疼痛に対して承認され、その他の TCA は抗うつ薬として承認

注5： デュロキセチン：うつ病、慢性腰痛、有痛性糖尿病性神経障害に対して承認。使用上の注意として、痛みに対して本薬を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：
SNRI : serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

注6： Venlafaxine：うつ病・うつ状態に対して承認

注7： Milnacipran：うつ病・うつ状態に対して承認

性疼痛に対する質の高い臨床研究報告はなく、その有用性は示されていない³⁹⁾。

13-2. 第二選択薬

ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液^{注8}

ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液は、神経障害性疼痛の中でも帯状疱疹後神経痛に対して、本邦で臨床試験が行われ、その鎮痛効果が示されている^{40,41)}。鎮痛効果に加え、重篤な副作用がなく、忍容性が非常に高いことが特徴で、20年以上の臨床使用の歴史を持ち、安全性が高い。痛みに伴う睡眠障害の改善効果は示されているが、その他のQOLに対する有効性は評価されていない。帯状疱疹後神経痛に対して、1日4錠を朝夕2回に分割投与する。

オピオイド鎮痛薬 [軽度]^{注9}：トラマドール

トラマドール^{注10}は、 μ オピオイド受容体作動薬としての作用とSNRI作用を持つ。医療用麻薬に指定されていないオピオイド鎮痛薬 [軽度] に位置づけられるが、ペンタゾシンやブプレノルフィンとは異なり、トラマドールは μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため、鎮痛効果に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が得られる（ただし、高用量では痙攣の危険性が報告されているので、臨床使用では用量設定に400 mg/日の上限がある）。有痛性糖尿病性神経障害^{42,43)}と帯状疱疹後神経痛⁴⁴⁾、がん関連神経障害性疼痛⁴⁵⁾に対する鎮痛効果が示されており、QOLの改善効果も確認されている。オピオイド鎮痛薬の中では精神依存の発現が非常に少ない⁴⁶⁾とされるものの、長期使用时には注意が必要であるため、比較的短期間の使用に留めることが望ましい⁴⁾。一般に、他のオピオイド鎮痛薬よりも副作用（主に便秘、眠気、嘔吐）が軽度であるため、鎮痛効果とQOL改善効果から他のオピオイド鎮痛薬よりも優先度が高いが、長期使用に伴う安全性への懸念から、第一選択薬とはせず第二選択薬として推奨される²⁰⁾。

本邦では、トラマドール製剤は経口薬と静脈注射薬があり、経口薬はアセトアミノフェン配合錠（タブレット剤）、口腔内崩壊（OD）錠、徐放剤の3種類がある。口腔内崩壊錠は25 mgと50 mgの2つの剤型があり、速放剤である。アセトアミノフェン配合錠はトラマドール37.5 mgとアセトアミノフェン325 mgを含む速放剤である。徐放剤の用量は100 mg 1日1回使用である。トラマドールの使用では少量から漸増することが忍容性を高めるために望ましく、速放剤で導入・漸増後、用量が安定したら徐放剤に切り替えることが服薬アドヒアランスの維持のために理想的である。

注8：ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液：帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症に対して承認

注9：オピオイド鎮痛薬 [軽度]：軽度の痛みに適応となるオピオイド鎮痛薬

注10：トラマドール：慢性疼痛、がん性疼痛に対して承認

13-3. 第三選択薬

オピオイド鎮痛薬

オピオイド鎮痛薬は、有痛性糖尿病性神経障害と帯状疱疹後神経痛を代表とする種々の末梢性および中枢性神経障害性疼痛疾患を対象に鎮痛効果が示されている。モルヒネ⁴⁷⁻⁴⁹⁾注11とオキシコドン⁵⁰⁻⁵²⁾注12のエビデンスが豊富であるが、フェンタニル経皮吸収型製剤^{53,54)}注13は、1日間および3日間貼付タイプのもは中等度～高度の痛みを伴うがん性疼痛に対して、他の麻薬性鎮痛薬から移行する場合に承認されている。ブプレノルフィン塩酸塩⁵⁴⁾注14もオピオイド受容体完全作動薬であることから同等の有効性が示されている。オピオイド鎮痛薬は、副作用（悪心、便秘、眠気など）の発現頻度が比較的高く、副作用が治療期間全般を通じて長期に渡って継続する可能性がある⁵⁵⁾。さらに、オピオイド鎮痛薬の長期安全性に関して体系化された検討が行われておらず、発症頻度は少ないが性腺機能異常や精神依存の形成などの副作用により、オピオイド鎮痛薬が他の薬物よりも本質的に安全性が高いとは言いきれず、ここで挙げるオピオイド鎮痛薬 [中等度、強度]^{注15)}の使用に際しては、疼痛医療専門医の併診が望ましい。

有効なオピオイド鎮痛薬の投与量は患者によって大きく異なるため、個々の臨床状況に応じて、下記の2つの治療開始方法のうち、どちらか一方を実施する。ここで挙げたオピオイド鎮痛薬を検討する場合には、トラマドールによる治療を実施後に検討し、短時間作用型オピオイド鎮痛薬であるモルヒネ塩酸塩 10～15 mg を1日5～6回（4時間ごと）に分割投与し、おおよその1日量が特定されたら長時間作用型オピオイド鎮痛薬に切り替える^{注16)}。あるいは、長時間作用型オピオイド鎮痛薬の最低用量から治療を開始することもできる^{注17)}。オピオイド鎮痛薬は、固定されたスケジュールで投与するのが望ましく、頓用はしない。オピオイド鎮痛薬の投与量は、(a) 鎮痛効果とQOLの改善効果、(b) 十分な対策（便秘に対する緩下薬など）を行っていても出現する副作用の重症度を指標として、漸増・漸減させ、維持量を決定する。オピオイド鎮痛薬の投与時は常に乱用や嗜癖についての評価を継続しなければならない。オピオイド鎮痛薬の維持量はモルヒネ塩酸塩換算 15～120 mg/日が推奨される。

参考文献

- 1) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283 [1b]
- 2) Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35 [1b]
- 3) Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al: Pregabalin for postherpetic neuralgia: Placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008; 9: 1006-1017 [1b]

注11: エチルモルヒネ塩酸塩水和物: 激しい疼痛に対して承認

モルヒネ塩酸塩内用液剤 / モルヒネ塩酸塩坐剤 / モルヒネ硫酸塩徐放錠: 中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認

注12: オキシコドン塩酸塩徐放剤 / オキシコドン塩酸塩散: 中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して承認

注13: フェンタニル経皮吸収型製剤: 3日間貼付タイプのものが中等度～高度の慢性疼痛およびがん性疼痛に対して他のオピオイド鎮痛薬から移行する場合に承認。1日間貼付タイプのもは中等度～高度の疼痛を伴うがん性疼痛に対して他のオピオイド鎮痛薬からの移行する場合に承認

注14: ブプレノルフィン塩酸塩: 術後痛およびがん性疼痛に対して承認。非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症 / 腰痛症に伴う慢性疼痛に対して経皮徐放製剤が承認

注15: オピオイド鎮痛薬 [中等度、強度]: 中等度の痛み、強度の痛みに適応となるオピオイド鎮痛薬

注16: このような使用方法の場合、本邦で承認されている薬物はない

注17: 非がん性神経障害性疼痛に対しては、本邦ではフェンタニル貼付製剤のみが承認。オキシコドンが中等度～高度の慢性疼痛に対して開発中

- 4) van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, et al: Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-384 [1b]
- 5) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他: 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討 - 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 -. *日本ペインクリニック学会誌* 2010; 17: 141-152 [1b]
- 6) Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al: Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/day for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology* 2008; 8: 33 [1b]
- 7) Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L, et al: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110 [1b]
- 8) Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al: Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260 [1b]
- 9) Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, et al: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638 [1b]
- 10) Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al: Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12: 203-213 [1b]
- 11) Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263 [1b]
- 12) Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B: Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabet Care* 2008; 31: 1448-1454 [1a]
- 13) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28: 109-116 [1b]
- 14) Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of pregabalin for pain associated with diabetic peripheral neuropathy. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00553475?term=A0081163&rank=2>
- 15) Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al: A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80: 533-539 [1b]
- 16) Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al: Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800 [1b]
- 17) Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et al: Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: Evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1005-1015 [2b]
- 18) Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, et al: Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136: 150-157 [1b]
- 19) Dworking RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic manage-

- ment of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* 2007 ; 132 : 237-251
- 20) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al : Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 162-173 [1a]
 - 21) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN : Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000 ; 16 : 188-192 [1b]
 - 22) Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al : Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988 ; 38 : 1427-1432 [1b]
 - 23) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al : Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007 ; 88 : 1547-1560 [1b]
 - 24) Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al : A comparison amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997 ; 13 : 313-323 [1b]
 - 25) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al : Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 2003 ; 37 : 589-596 [1b]
 - 26) Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ : Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996 ; 64 : 293-302 [1b]
 - 27) Leijon G, Boivie J : Central post-stroke pain : A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989 ; 36 : 27-36 [1b]
 - 28) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al : Neuropathic pain : A practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006 ; 175 : 265-275 [1a]
 - 29) Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al : Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia : A randomized trial. *Neurology* 1998 ; 51 : 1166-1171
 - 30) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al : Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005 ; 116 : 109-118 [1b]
 - 31) Raskin J, Pritchett Y, Chappell AS, et al : Duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : Results from three clinical trials. *European Federation of Neurological Societies* 2005 ; Sept 17-20 ; Athens, Greece [1b]
 - 32) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al : A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006 ; 67 : 1411-1420 [1b]
 - 33) Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al : A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005 ; 6 : 346-356 [1b]
 - 34) Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al : An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007 ; 8 : 503-513 [2b]
 - 35) Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al : Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain : Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabet Invest* 2011 ; 2 : 132-139 [1b]
 - 36) Raskin J, Smith TR, Wong K, et al : Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006 ; 9 : 29-40 [2b]
 - 37) Smith EML, Pang H, Cirrincione C, et al : Effect of duloxetine on pain, function and quality of life among patients with chemotherapy-induced

- painful peripheral neuropathy. JAMA 2013; 309: 1359-1367 [2b]
- 38) Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, et al: Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic pain component. Anesthesiology 2016; 124: 150-158 [1b]
 - 39) Derry S, Phillips T, Moore RA, et al: Milnacipran for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015 Jul 6; 7: CD011789. doi: 10.1002/14651858. CD011789 [3a]
 - 40) 山村秀夫, 檀健二郎, 若杉文吉, 他: ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果－プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験－. 医学のあゆみ 1988; 147: 651-664 [1b]
 - 41) 祖父江逸郎, 花籠良一, 松本昭久, 他: SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) 後遺症に対するノイロトロピンの臨床評価多施設二重盲検交差比較試験. 医学のあゆみ 1987; 143: 233-52 [2b]
 - 42) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998; 50: 1842-1846 [1b]
 - 43) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomized, double-blind, controlled trial. Pain 1999; 83: 85-90 [1b]
 - 44) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M, et al: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2003; 104: 323-331 [1b]
 - 45) Arbaiza D, Vidal O: Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: A double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Invest 2007; 27: 75-83 [1b]
 - 46) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al: Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994-2004. Pharmacoepidemiol drug safe 2005; 14: 851-859 [1b]
 - 47) Huse E, Larbig W, Flor H, et al: The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 2001; 90: 47-55 [1b]
 - 48) Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. Anesthesiology 2008; 109: 289-296 [1b]
 - 49) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352: 1324-1334 [1b]
 - 50) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology 2003; 60: 927-934 [1b]
 - 51) Watson CPN, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology 1998; 50: 1837-1841 [1b]
 - 52) Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003; 105: 71-78 [1b]
 - 53) 宮崎東洋, 花岡一雄, 並木昭義, 他: デュロテップ®MT パッチの非癌性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験 I : 4 週および長期 (52 週) 貼付. 新薬と臨床 2010; 59: 157-180 [1b]
 - 54) Canneti A, Luzi M, Di Marco P, et al: Safety and efficacy of transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl in the treatment of neuropathic pain in AIDS patients. Minerva Anesthesiol 2013; 79: 871-883 [2c]
 - 55) Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML: Chronic non-cancer pain and the long term utility of opioids. Pain Res Manage 2004; 9: 19-24 [5]

非ステロイド性抗炎症薬：
NSAIDs：nonsteroidal
anti-inflammatory drugs

シクロオキシゲナーゼ-2：
COX-2：cyclooxygenase-2

混合性疼痛：
mixed pain condition

CQ16：神経障害性疼痛に対する NSAIDs とアセトアミノフェンの推奨度は？

神経障害性疼痛に対する NSAIDs の鎮痛効果を検討した質の高い報告はなく、神経障害性疼痛には NSAIDs を推奨しない。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

神経障害性疼痛に対する選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 阻害薬を含む NSAIDs の有効性を示した質の高い研究はなく、系統的解析でも NSAIDs は推奨されていない。ただし、神経障害性疼痛に侵害受容性疼痛（特に炎症性疼痛）を合併した混合性疼痛が想定される場合には、神経障害性疼痛の治療薬に加えて NSAIDs を併用することの付加価値は考慮される可能性がある¹⁾。

アセトアミノフェンの神経障害性疼痛に対する有効性を示した質の高い研究はなく、推奨されない。混合性疼痛に対してもアセトアミノフェンは抗炎症作用をほとんど有さないため、推奨されない。

参考文献

- 1) Romano CL, Romano D, Bonora C, et al: Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. J Orthopaed Traumatol 2009; 10: 185-191 [3b]
- 2) NICE clinical guideline 2013-Neuropathic pain in adults : Pharmacological management in non-specialist settings

14. カルシウム(Ca²⁺)チャネル α₂δ リガンド

CQ17：神経障害性疼痛に対するプレガバリンの推奨度は？

プレガバリンは、末梢神経障害性疼痛だけでなく中枢性神経障害性疼痛に対する鎮痛効果が質の高い研究によって明らかにされており、本邦で唯一、神経障害性疼痛全般（中枢性および末梢性）に対して適応承認されている薬物である。神経障害性疼痛全般に対する鎮痛効果だけでなく、痛みに伴う抑うつや不安、睡眠障害などのADLとQOLを改善する効果が示されており、第一選択薬として推奨される。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解説：

プレガバリン^{注1}は、中枢神経系において電位依存性カルシウム(Ca²⁺)チャネルのα₂δサブユニットと結合することにより、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。帯状疱疹後神経痛^{1,2)}、糖尿病性神経障害に伴う痛みやしびれ³⁾、脊髄損傷後疼痛⁴⁾に対して、プラセボに比べ有意な鎮痛効果がある。神経障害性疼痛では、痛み以外に睡眠障害や活力の低下、抑うつ、不安、口渇、食欲不振など様々な併存症を伴い⁵⁾、これらの要因によってADLとQOLが負のスパイラルを形成し増悪する。中でも、中等度以上の睡眠障害を訴える神経障害性疼痛患者は約60%に上り、QOLに与える影響は大きい。プレガバリンは、睡眠障害の改善効果^{2,6)}が示されているだけでなく、痛みに伴う抑うつや不安も改善し、ADLとQOLに対する効果が顕著である。このような臨床的有用性から、プレガバリンは様々な治療指針・ガイドラインでも一環して第一選択薬として推奨されている。

プレガバリン以外のCa²⁺チャネルα₂δリガンドには、ガバペンチン^{注2}とガバペンチンエナカルビル^{注3}があり、ガバペンチンは複数の神経障害性疼痛で鎮痛効果とQOLの改善効果が示されており、海外では第一選択薬と位置付けられている⁷⁾。また、ガバペンチンエナカルビルは、新規の薬物のため研究報告がまだ少ないが、神経障害性疼痛に対する有効性を期待できる結果が得られており、さらに、ガバペンチンに抵抗性を示した患者に対する有効性も示唆されている^{8,9)}。ただし、いずれも鎮痛薬としての承認は得られておらず、使用には注意を要する。

注1：プレガバリン：神経障害性疼痛に対して承認

注2：ガバペンチン：てんかん部分発作に対して承認

注3：ガバペンチンエナカルビル：特発性レストレスレッグス症候群に対して承認

参考文献

- 1) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr., et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283 [1b]
- 2) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, 他: 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討—多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験—. *日本ペインクリニック学会誌* 2010; 17: 141-152 [1b]
- 3) Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al: Efficacy and safety of pre-

- gabalin 600 mg/day for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology* 2008; 8: 33 [1b]
- 4) Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al: A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80: 533-539 [1b]
 - 5) Meyer-Rosberg K, Kvamstrom A, Kinnman E, et al: Peripheral neuropathic pain: A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379-389
 - 6) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28: 109-116 [1b]
 - 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1a]
 - 8) Zhang L, Rainka M, Freeman R, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain* 2013; 14: 590-603 [1b]
 - 9) Harden RN, Freeman R, Rainka M, et al: A phase 2a, randomized, crossover trial of gabapentin enacarbil for the treatment of postherpetic neuralgia in gabapentin inadequate responders. *Pain Med* 2013; 14: 1918-1932 [1b]

15. 三環系抗うつ薬

CQ18：神経障害性疼痛に対して三環系抗うつ薬は有効か？

神経障害性疼痛に対する NNT は、三環系抗うつ薬（TCA）が最も低く、強オピオイド・トラマドールがほぼ同等、SNRI・ガバペンチン・プレガバリンが三環系抗うつ薬（TCA）に比してやや高値となっており、神経障害性疼痛に対して TCA は最も効果のある薬物の一つであり、有効である。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解説：

鎮痛薬の有効性は、2015年に発表されたシステマティックレビューでは、TCAの神経障害性疼痛に対する NNT は 3.6、NNH は 13.4 と報告されている¹⁾。

NNT は「何名の患者を治療すれば 1 名の患者で 50% 以上の疼痛軽減が得られるか？」という確率論的な指標によって定量化され、NNT は種々の薬物の鎮痛効果を概観するためには有用な指標であるが、無作為化比較試験（RCT）のデザインが様々に異なることや、ほとんどの臨床試験の調査期間が短期間であること、神経障害性疼痛の治療目標は、鎮痛効果だけでなく、ADL および QOL の改善効果も加味されなければならないこと、さらに、NNT の有効性の基準として 50% の疼痛緩和が設定されているが、30% の疼痛緩和でも QOL に対して意義があることが示されていることから、NNT は実際の日常診療に即した絶対的な指標であるとはいえないことに留意する。副作用の指標である NNH についても同様である。

TCA は、疼痛性糖尿病性神経障害²⁻⁴⁾、帯状疱疹後神経痛⁵⁻⁸⁾、外傷性神経損傷後疼痛⁹⁾、中枢性脳卒中後疼痛¹⁰⁾、脊髄損傷後疼痛¹¹⁾ のような多岐にわたる末梢性・中枢性神経障害性疼痛に対し、有意な鎮痛効果があることが RCT で示されている。TCA の鎮痛効果は、抗うつ作用とは無関係であり、抗うつ作用を示すよりも低用量、短期間で鎮痛効果を示すことが明らかにされている。主な鎮痛作用機序はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を介した下行性疼痛抑制系の活性化であり、NMDA 受容体拮抗作用、Na⁺チャネル遮断作用も関与している^{12,13)}。副作用は、主に口渇、便秘などの抗コリン作用が問題となるが、心毒性にも注意が必要である^{14,15)}。TCA は、他の抗うつ薬、抗てんかん薬と比較して優れたエビデンスがあり、また、安価でもあり、費用対効果に優れている^{1,16)}。

CQ19：三環系抗うつ薬にはどのような薬物があり、どのように使い分けたらよいか？

三環系抗うつ薬（TCA）は、三級アミン TCA（アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン）と、三級アミン TCA の薬物の活性代謝物である二級ア

三環系抗うつ薬：

TCA：tricyclic antidepressant

治療必要数

NNT：number needed to treat

（望ましい治療効果の患者を 1 人得るために必要な人数）

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：

SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

害必要数

NNH：number needed to harm

（何人の患者を治療すると 1 例の有害事象が出現するかを示す）

無作為化比較試験

ランダム化比較試験

RCT：randomized controlled trial

RCT：randomized controlled trial

忍容性：明白な有害作用（副作用）が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度

ミン TCA（ノルトリプチリン，デシプラミン）に分類される。鎮痛効果は三級アミン TCA でやや高いが，副作用に対する忍容性は二級アミン TCA が高い。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

TCA には，セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用のバランスが取れた三級アミン TCA（アミトリプチリン，イミプラミン，クロミプラミン）と，ノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する二級アミン TCA（ノルトリプチリン，デシプラミン）がある。三級アミン TCA は，二級アミン TCA より鎮痛効果はやや勝る可能性はあるが（多発性神経痛に対する NNT：2.1 vs 2.5，帯状疱疹後神経痛に対する NNT：2.5 vs 3.1），副作用も多く，二級アミン TCA の方が忍容性に優れている。いずれかの TCA が無効であった時や副作用のため忍容性が低い場合に，他の TCA へ変更すると鎮痛効果が得られることや，副作用が軽減される場合もあり，TCA のスイッチングは試してみる価値がある。10～25 mg/日（高齢者は 10 mg/日）の低用量から開始し，25～150 mg/日まで漸増する^{13,17,18}。

アミトリプチリン^{注1}

アミトリプチリンの鎮痛効果を示す RCT は複数存在し^{5,10,11}，エビデンスの質は中程度である¹。多くの研究は小規模であり，バイアスのリスクはあったが，研究の質は良好であった。アミトリプチリンは神経障害性疼痛に効果があり，第一選択薬ではあるが，十分な鎮痛を得られる患者はそれほど多くはない¹⁹。

イミプラミン^{注2}

イミプラミンはアミトリプチリンと同じ三級アミン TCA であり，神経障害性疼痛に有効である。RCT で鎮痛効果が報告されているが²⁰⁻²³，いずれの RCT も対象患者数が少なく，観察期間も短くエビデンスレベルは低い²⁴。

クロミプラミン^{注3}

RCT で鎮痛効果が報告されているが²⁵，対象患者数が少なく，観察期間も短くエビデンスレベルは低い。TCA の中で唯一静注用製剤があり，速効性を期待する場合や内服が無効な場合に使用されることがある^{26,27}。

ノルトリプチリン^{注4}

ノルトリプチリンはアミトリプチリンの主な代謝産物であり，アミトリプチリンよりも副作用が少ない。複数の RCT で鎮痛効果が検討されているが，研究によって有効性は異なる²⁸⁻³²。また，いずれの RCT も対象患者数が少なく，観察期間も短くエビデンスレベルは低い。ノルトリプチリンは神経障害性疼痛に対して第一選択薬とはせず，他の TCA が無効であった場合に使用する³³。

注1：アミトリプチリン：抗うつ薬，夜尿症治療薬として承認・市販，2015年8月に「末梢神経障害性疼痛」が適応追加

注2：イミプラミン：抗うつ薬，遺尿症治療薬として承認・市販，慢性疼痛に伴ううつ症状に対し一部で適応外使用が認められている

注3：クロミプラミン：抗うつ薬，遺尿症治療薬，ナルコレプシーによる情動脱力発作治療薬として承認・市販，慢性疼痛に伴ううつ症状に対し一部で適応外使用が認められている

注4：ノルトリプチリン：抗うつ薬として承認・市販，慢性疼痛に伴ううつ症状に対し一部で適応外使用が認められている

デシプラミン

帯状疱疹後神経痛と有痛性糖尿病性神経障害に対する有効性がRCTで示されている^{34,35)}。二級アミンTCAであり、イミプラミンと同様の鎮痛効果が期待されるが、本邦では販売中止となっており、現在は処方できない。

参考文献

- 1) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1a]
- 2) Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596 [1b]
- 3) Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al: Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451-2458 [1b]
- 4) Jose VM, Bhansali A, Hota D, et al: Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007; 24: 377-383 [1b]
- 5) Bowsher D: The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 327-331 [1b]
- 6) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN: Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000; 16: 188-192 [1b]
- 7) Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-1171 [1b]
- 8) Watson CP, Chipman M, Reed K, et al: Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36 [1b]
- 9) Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S: Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005; 103: 619-628 [1b]
- 10) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36 [1b]
- 11) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al: Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1547-1560 [1b]
- 12) Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, et al: Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007; 8: 315-324 [2c]
- 13) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al: Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175: 265-275 [1a]
- 14) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al: Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 234-241 [2b]
- 15) Miura N, Saito T, Taira T, et al: Risk factors for QT prolongation associated with acute psychotropic drug overdose. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 142-149 [2b]
- 16) O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG: A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic

- neuralgia. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1176-1184 [2b]
- 17) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305 [1a]
 - 18) Attal N, Bouhassira D: Pharmacotherapy of neuropathic pain: Which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015; 156 (Suppl 1): S104-S114 [1a]
 - 19) Moore RA, Derry S, Aldington D, et al: Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Databases Syst Rev*. 2015; 6; 7: CD008242. Doi: 10.1002/14651858.CD008242. Pub3. Review [1a]
 - 20) Kvinesdal B, Molin J, Froland A, et al: Imipramine treatment for painful diabetic neuropathy. *J Am Med Association* 1984; 251: 1727-1730 [1b]
 - 21) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144 [1b]
 - 22) Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, et al: Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 251-255 [1b]
 - 23) Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289 [1b]
 - 24) Hearn L, Derry S, Phillips T, et al: Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Databases Syst Rev* 2014; 19; 5: CD010769. Doi: 10.1002/14651858.CD010769. Pub2. Review. [1a]
 - 25) Sindrup SH, Gram LF, Skjold TE, et al: Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms: A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 683-691 [1b]
 - 26) Yanaki M, Iwade M, Yamagata K, et al: Two cases of medicinal treatment of diabetic post treatment painful neuropathy. *Masui* 2013; 62: 1400-1405 [4]
 - 27) Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al: Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918-924 [1b]
 - 28) Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al: Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002; 98: 195-203 [1b]
 - 29) Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al: Nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130: 66-75 [1b]
 - 30) Panerai AE, Monza G, Movilia P, et al: A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990; 82: 34-38 [1b]
 - 31) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021 [1b]
 - 32) Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, et al: Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: A double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23: 395-400 [1b]
 - 33) Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al: Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Databases Syst Rev*. 2015; 8; 1: CD011209. Doi: 10.1002/14651868.CD11209. Pub2. Review [1a]
 - 34) Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al: Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: A placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9. [1b]
 - 35) Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, et al: Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1990; 47: 305-312. [1b]

16. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

CQ20：神経障害性疼痛に対して SNRI は有効か？

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) であるデュロキセチンは、有痛性糖尿病性神経障害に対する有効性のエビデンスが高く、推奨される。ベンラファキシンは、末梢性神経障害性疼痛に対して有効かもしれない¹⁾。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解説：

SNRI は、下行性疼痛抑制系に關与するセロトニン神経系、ノルアドレナリン神経系に作用し、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害する。シナプス間隙でのセロトニンおよびノルアドレナリンの濃度が上昇し、セロトニン神経、ノルアドレナリン神経の神経伝達が増強されることによって鎮痛効果が発揮されると考えられている。TCA と比較して口渇や起立性低血圧など抗コリン作用による副作用は少ないが、悪心に注意が必要である。

SNRI であるデュロキセチン^{注1} は、有痛性糖尿病性神経障害に対する RCT が多数行われ、高い有効性が示されている²⁻⁶⁾。Cochrane レビューによると、12 週間以内の観察期間において、デュロキセチン 40 mg、60 mg、120 mg^{注2} は、プラセボと比較し、痛みの程度を 50% 以上改善したが、用量と改善度に相関性を認めなかった。また、12 週間以内の観察期間において、デュロキセチン 60 mg、120 mg は、プラセボと比較し、SF-36 で評価した身体機能項目が有意に改善した⁷⁾。

デュロキセチンは、多発性硬化症に伴う末梢性神経障害性疼痛⁸⁾ や中枢性脳卒中後疼痛⁹⁾ に対して有効とする RCT も報告されているが、今後の評価が必要である。

海外の主要なガイドラインにおいて推奨度が高いベンラファキシン^{注3} は、本邦で抗うつ薬として承認された。有痛性糖尿病性神経障害に対する RCT では、50% 以上痛みの強度が低下した患者が、ベンラファキシン内服群 (150～225 mg) で 56%、プラセボ内服群で 34% であり、ベンラファキシンの NNT は 4.5 としている¹⁰⁾。イミプラミンと比較した RCT も報告されているが¹²⁾、Cochrane レビューによる評価は低い¹⁾。本邦においては、神経障害性疼痛に対する処方の実績が少なく、有効性の評価は困難であると考えられる。

一方、ミルナシプランについては、神経障害性疼痛に対する RCT は報告されていない。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：
SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

注1：デュロキセチン
使用上の注意として、痛みに対して本薬を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること

注2：デュロキセチン
120mg は本邦では未承認

注3：ベンラファキシン
venlafaxine：
抗うつ薬として承認。神経障害性疼痛では未承認

参考文献

- 1) Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al: Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 23;8: CD011091. doi:10.1002/14651858. CD011091. pub2
- 2) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118 [1b]
- 3) Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al: A double-blind, randomized multi-center trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-356 [1b]
- 4) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420 [1b]
- 5) Gao Y, Ning G, Jia WP, et al: Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 3184-3192 [2b]
- 6) Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al: Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig* 2011; 2: 132-139 [1b]
- 7) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen RJ, et al: Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 3; 1: CD007115 [1a]
- 8) Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract* 2014; 14: 732-744 [1b]
- 9) Brown TR, Slee A: A randomized placebo-controlled trial of duloxetine for central pain in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015; 17: 83-89 [1b]
- 10) Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al: Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110697-706 [1b]
- 11) Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al: Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289 [2b]

17. ワクシニアウィルス接種 家兎炎症皮膚抽出液

CQ21：ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液の特徴は？

鎮痛効果発現までに一定期間を要するため、4週間以上継続投与して効果判定することが望ましい。副作用の発生頻度は低く軽微である。

推奨度，エビデンスの総括：2B

解 説：

ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、ワクシニアウィルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出した非蛋白質性生理活性物質を含有する製剤であり、単一で鎮痛作用を示す有効成分は同定されていないため、成分の一般名が表記されていない。主な薬理作用は、下行性疼痛抑制系の活性化、抗炎症作用、興奮性神経ペプチドの放出抑制、交感神経抑制、血流改善、神経保護作用などである¹⁾。

神経障害性疼痛である帯状疱疹後神経痛や有痛性糖尿病性神経障害患者に対して、本邦で臨床試験が行われ、その鎮痛効果が示されている^{2,3)}。228名の帯状疱疹後神経痛患者を対象としたRCTでは、1日4錠を2回に分けて4週間投与すると、プラセボに比べて痛みが有意に改善した²⁾。また、36名の有痛性糖尿病性神経障害患者を対象とした症例集積研究でも、8週間投与で65%以上の患者で自発痛やしびれ感が改善したと報告されている³⁾。

鎮痛効果に加え、重篤な副作用がなく忍容性が非常に高いことが特徴である。いずれの薬物とも相互作用がないため、併用に注意する他の薬物がない。帯状疱疹後神経痛、慢性化しやすい痛み（腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症）に対して^{注1)}、成人には1日4錠を朝夕2回に分けて経口投与する。4週間で効果の認められない場合は漫然と投薬を続けないよう注意する⁴⁾。

参考文献

- 1) 鈴木孝浩：ノイロトロピン®の作用機序における新展開。ペインクリニック 2010；31：S441-S445 [5]
- 2) 山村秀夫，檀健二郎，若杉文吉，他：ノイロトロピン®錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果－プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験－。医学のあゆみ 1988；147：651-64 [1b]
- 3) 折茂 肇，中村哲郎，大澤仲昭，他：糖尿病性神経障害に対するノイロトロピン®錠の治療効果。Prog Med 1989；9：1153～1160 [4]
- 4) ノイロトロピン®添付文書 [4]

注1：ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液：帯状疱疹後神経痛，腰痛症，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎，変形性関節症に対して保険適応がある

18. オピオイド鎮痛薬〔軽度〕： トラマドール

CQ22：神経障害性疼痛に対するトラマドールの推奨は？

トラマドールは、帯状疱疹後神経痛と有痛性糖尿病性神経障害に対する有効性が示されており、QOLの改善効果も明らかにされている。オピオイド鎮痛薬の中では精神依存の発生が非常に少なく、比較的安全性が高いが、長期使用に際しては疼痛医療専門医の併診が望ましく、神経障害性疼痛の第二選択薬として推奨される。

推奨度，エビデンス総体の総括：1A

解 説：

トラマドール^{注1}は、 μ オピオイド受容体作動薬としての作用とSNRIとしての作用を持つ。トラマドールのオピオイド骨格の μ 、 δ 、 κ オピオイド受容体に対する親和性（ K_i 値）はモルヒネに比して非常に低く、トラマドールのオピオイド骨格のモノアミンポンプに対する親和性は、三環系抗うつ薬のイミプラミンに比して非常に低い。したがって、トラマドールの鎮痛作用は μ オピオイド受容体作動作用とSNRIとしての作用が相乗的に働いているものと考えられ、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを投与してもトラマドールの鎮痛効果は完全に抑制されない。トラマドールはオピオイド鎮痛薬〔軽度〕に位置づけられるものの、ペンタゾシンやブプレノルフィンなどの他のオピオイド鎮痛薬〔軽度、中等度〕と異なり、トラマドールとその代謝産物は μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため、侵害受容性疼痛に対する鎮痛作用に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が発揮される（ただし、高用量では痙攣の危険性が報告されているので、臨床使用では用量設定に400 mg/日の上限がある）。神経障害性疼痛の中では、有痛性糖尿病性神経障害^{1,2)}と帯状疱疹後神経痛³⁾に対する鎮痛効果が示されており、QOLの改善効果も確認されている。オピオイド鎮痛薬の中では精神依存の発現が非常に少ない⁴⁾とされるものの、長期使用时には注意が必要であるため、比較的短期間の使用に留めることが望ましい⁵⁾。一般に他のオピオイド鎮痛薬よりも副作用（主に便秘，眠気，嘔吐）が軽度であるため、鎮痛効果とQOL改善効果から他のオピオイド鎮痛薬よりも優先度が高いが、長期使用に伴う安全性への懸念から、第一選択薬とはせず第二選択薬として推奨される⁶⁾。

トラマドールは、他の多くのオピオイド鎮痛薬や抗うつ薬などと同様に、チトクローム P450 (CYP) による代謝を受け、CYP2D6 と CYP3A4 と CYP2B6 の 3 種が最も重要である。これらの CYP に影響する薬物や食物との併用は十分に注意する必要がある。

本邦では、トラマドール製剤は経口薬と静脈注射薬があり、経口薬はアセトア

注1：トラマドール：慢性疼痛，がん性疼痛，抜歯後疼痛に対して承認

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：
SNRI：serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor

ミノフェン配合錠（タブレット剤）、口腔内崩壊（OD）錠、徐放剤の3種類がある。口腔内崩壊錠は25 mgと50 mgの2つの剤型があり、両剤型はほぼ同等の薬物動態を示し、いずれも速放剤である。アセトアミノフェン配合錠はトラマドール37.5 mgを含む速放剤である。徐放剤の用量は100 mgの剤型がある。トラマドールの使用では少量から漸増することが忍容性を高めるために望ましく、速放剤で導入・漸増後、用量が安定したら徐放剤に切り替えることが服薬アドヒアランスの維持のために理想的である。

なお、注射剤の適応は術後痛、がん性疼痛に限られ、投与方法については筋注のみとなっている。

参考文献

- 1) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846 [1b]
- 2) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90 [1b]
- 3) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M, et al: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331 [1b]
- 4) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al: Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol drug safe* 2005; 14: 851-859 [1b]
- 5) NICE clinical guideline 2013-Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings
- 6) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1b]

19. オピオイド鎮痛薬〔中等度〕： ブプレノルフィン

CQ23：ブプレノルフィンとはどのような特徴を持ったオピオイドか？

ブプレノルフィンは、臨床的には完全 μ オピオイド受容体作動薬であり、他のオピオイドとの併用は問題ないと思われる。また、呼吸抑制や免疫抑制作用、性腺機能低下などを引き起こさず、高齢者にも比較的 안전한オピオイドである。

推奨度：なし，エビデンス：なし

解 説：

ブプレノルフィンは、以前は、 μ オピオイド受容体部分作動薬であり、他のオピオイドとの併用ができない、作用には天井効果があるなどといわれてきた。しかし、最近の研究により *in vitro* では部分作動薬ではあるが、ヒトを対象とした放射性同位元素標識ブプレノルフィンを用いた研究で、 μ オピオイド受容体占拠率 100%未満で完全鎮痛が生じ、臨床的には完全鎮痛作動薬であることが判明した¹⁾。また、テールフリック試験を用いた他の μ オピオイド受容体作動薬との相互作用実験で、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフィンと相加的もしくは相乗的な鎮痛効果²⁾を示し、臨床用量では他のオピオイドとの併用は問題ないといわれている³⁻⁵⁾。また、ブプレノルフィンは鎮痛について天井効果はないが、呼吸抑制については天井効果があり、たとえ呼吸抑制が生じても高用量のナロキソンで拮抗でき、臨床的には安全に使用できるオピオイド⁶⁻⁹⁾である可能性が示唆されている。

ほかには、モルヒネやオキシコドン、フェンタニルに比べて免疫抑制作用¹⁰⁻¹¹⁾がなく、性腺機能低下を引き起こさない¹²⁾。また、便秘の副作用¹³⁻¹⁵⁾や認知機能低下が少なく¹⁶⁻¹⁸⁾、他のオピオイドでみられる痛覚過敏の誘発がなく、抗痛覚過敏作用がみられる特徴¹⁹⁾がある。腎機能障害患者や高齢者などリスクの高い慢性疼痛患者にも使いやすいオピオイドである^{20,21)}。

なお、本邦で使用可能なブプレノルフィン製剤は、注射剤（適応は術後痛、がん性疼痛、心筋梗塞症に伴う胸痛）、坐剤（適応は術後痛、がん性疼痛）、貼付剤（変形性関節症および腰痛症に伴う慢性疼痛）であり、各々の添付文書上の適応は遵守されるべきである。

CQ24：神経障害性疼痛に対してブプレノルフィンは有効か？

ブプレノルフィンは、動物実験や臨床試験でも神経障害性疼痛に有効である。その機序には、抗痛覚過敏作用や広汎性侵害抑制調節（DNIC）の抑制が関与していると思われる。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

広汎性侵害抑制調節
DNIC：diffuse noxious
inhibitory controls

解 説：

動物実験では、ブプレノルフィン皮下注は、神経障害性疼痛に効果があると報告されている。脊髄損傷後の神経障害ラットにおいて、機械的および冷感性アロディニアや痛覚過敏を有意に改善し²²⁾、糖尿病性末梢神経障害ラットでは機械的アロディニアが有意に改善した²³⁾。

ブプレノルフィンの臨床研究では、侵害受容性疼痛も含めた慢性疼痛では有効との報告が多いが、神経障害性疼痛に限定した臨床研究でも有効であるという報告は2つである。開胸術後疼痛患者を対象とした二重盲検無作為化試験では静注(i.v.)ブプレノルフィンは疼痛軽減に効果があった²⁴⁾。また、他のオピオイドが効きにくい中枢神経障害性症候群患者の約40%は効果があった。

ブプレノルフィンの神経障害性疼痛に対する鎮痛作用機序には、抗痛覚過敏作用およびDNICの抑制が関与していると考えられている。ブプレノルフィンは、他のオピオイドとは異なり、中枢性感作からの二次痛覚過敏を阻害する¹⁹⁾。また、ラットの実験²⁵⁾ではあるが、低用量のブプレノルフィンはDNICを抑制する。

CQ25：神経障害性疼痛に対してブプレノルフィン貼付剤は有効か？

ブプレノルフィン貼付剤の神経障害性疼痛に対する効果は、有効であるという可能性がある。しかし、すべて非盲検試験および症例報告であり、RCTは行われておらず、今後の研究が期待される。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C**解 説：**

ブプレノルフィン貼付剤の慢性非がん性疼痛や慢性がん性疼痛に対するRCTは2つ²⁶⁻²⁷⁾あり、有効性が示されているが、これらは神経障害性疼痛だけではなく、様々な慢性疼痛が含まれている。この2つの臨床試験の対象患者294症例のうち、神経障害性疼痛の診断がなされたのは52症例だけであり、神経障害性疼痛のみでの評価はできない。現時点では、ブプレノルフィン貼付剤の神経障害性疼痛のみを対象にしたRCTはない。

非盲検試験および症例報告では、経皮吸収型ブプレノルフィン製剤の神経障害性疼痛に対する有効性は示されている^{28,29)}。

Rodriguez-Lopez²⁸⁾の報告によれば、ブプレノルフィン貼付剤の神経障害性疼痛に対する非盲検試験では、237名の神経障害性疼痛患者（坐骨神経痛患者30%、肩術後遷延痛患者13%、帯状疱疹後神経痛患者12%、他）では、8週後のVASは55%と有意（ $p < 0.001$ ）に低下した。また、症例報告で有効性が示されている。

慢性有痛性神経障害患者30症例に対して行った非盲検臨床試験³⁰⁾では、患者のうち約40%の患者でVASの低下がみられた²⁹⁾。また、前向き・非介入・市販調査後研究では、従来の鎮痛治療で不十分だった神経障害性疼痛を有する患者で1カ月後に鎮痛薬の変更を行った患者37名中23名で、ブプレノルフィン貼付剤

視覚アナログスケール
VAS：visual analogue scale

脊髄手術後症候群：
FBSS：failed back surgery
syndrome

使用により併用薬の中止や減量が可能となった^{29,31)}

ブプレノルフィン貼付剤を使用した神経障害性疼痛患者の症例報告は、数多くある。視床痛の症例^{32,33)}、帯状疱疹後神経痛の症例³⁴⁾、三叉神経痛の症例³⁵⁾、多発性硬化症に伴う疼痛性チックの症例³³⁾、FBSSの症例³⁵⁾、大動脈大腿動脈バイパス術後の腰部神経根症³⁵⁾、などがあり、中枢性および末梢性神経障害性疼痛における報告である。

CQ26：ブプレノルフィン貼付剤の安全性、忍容性は？

ブプレノルフィン貼付剤は、他のオピオイドに比べて呼吸抑制などの重篤な副作用が少なく、忍容性は高いと思われる。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

侵害受容性疼痛を含めた慢性疼痛患者におけるブプレノルフィン貼付剤の安全性に関しては、オピオイドによる副作用および貼付剤特有の副作用報告がみられる。変形性関節症 315 症例を対象とした RCT では、有害事象の発生率はプラセボ群と有意差はなく、悪心・嘔吐、頭痛、浮動性めまいおよび傾眠、貼付部位の掻痒・発疹が多くみられた⁶⁾。同じく変形性関節症を対象としてトラマドール製剤と比較したオープンラベル臨床試験では、有害事象の発生率には有意差はなかった。国内における臨床試験においても、有害事象の発生率はプラセボ群と有意差はなかった^{37,38)}。国内の長期オープンラベル臨床試験でも、高頻度（10%以上）の有害事象は、悪心、貼付部位の掻痒、便秘、嘔吐、傾眠、貼付部位の紅斑、体重減少、浮動性めまい、接触性皮膚炎、食欲不振、不眠などであったが、重篤なものは少なく、オピオイドに関する有害事象と貼付剤に関する有害事象が軽度から中程度みられたのみであり、安全性は高いと思われる^{39,40)}。

VTS：vienna test system

オピオイドは自動車の運転能力を低下させるといわれているが、Vienna test system (VTS) を用いた前向き非劣性試験では、ブプレノルフィン貼付剤群は健常マッチ群との有意差はみられなかった。VTS はドイツの運転能力を測定するためのテストであり、圧力下反応時間、注意、視覚定位、運動調整、覚醒度などの測定項目がある⁴¹⁾。

ブプレノルフィンは、臨床濃度であれば、血液透析によって除去されなかった⁴²⁾。70 $\mu\text{g/hr}$ までの用量であれば、腎機能障害患者でも用量調節は不要である^{42,43)}。

呼吸抑制に関しては、ブプレノルフィンは天井効果があるために、呼吸数を大幅に減少させることなく、鎮痛を得られる⁶⁻⁹⁾ が、ベンゾジアゼピン系薬物、筋弛緩薬、アルコールなどとの併用で呼吸抑制が起きる可能性があり、注意が必要である⁴²⁾。

性腺機能低下に関しては、雄性ラットを用いた動物実験では、他のオピオイドと同様に血漿テストステロンは低下させるが、脳内（間脳）濃度は他のオピオイドと異なり影響はみられなかった。臨床データとしては、ブプレノルフィン貼付

剤を6カ月間使用した患者60名で、男女とも血中テストステロン濃度やコルチゾール濃度に有意な変化はみられなかったという報告がある⁴³⁾。

高齢者に対するブプレノルフィン貼付剤の安全性については、合計82症例の報告では、65歳以上の症例（平均年齢74.3歳：30症例）は65歳未満の症例（平均年齢51歳：51症例）と有効性や安全性での有意差は認められなかったという報告がある⁴⁾。また、別な報告では、65歳未満、65～75歳、75歳超の比較でも高齢者で副作用の増加は認められず、用量の調整も必要でなかったとの結果が出ている^{14,21)}。

参考文献

- 1) Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al: Effects of buprenorphine maintenance dose on μ -opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 2000-2009 [2c]
- 2) Kögel B, Christoph T, Straßburger W, et al: Interaction of μ -opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005; 9: 599-611 [5]
- 3) Nemirovsky A, Chen L, Zelman V, et al: The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth Analg* 2001; 93: 197-203 [2c]
- 4) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al: Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Symptom Manage* 2006; 32: 175-179 [2c]
- 5) Ofia S, White I, Sydoruk T, et al: Effects of intravenous patient-controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: A four arm randomized double blind trial in adults undergoing abdominal surgery. *Clin Ther* 2009; 31: 527-541 [2c]
- 6) Budd K: High dose buprenorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1981; 36: 900-903 [2c]
- 7) Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al: Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 627-632 [2c]
- 8) Dahan A, Yassen A, Bijil H, et al: Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-834 [2c]
- 9) Dahan A: Opioid-induced respiratory effects: New data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20 (suppl 1): S3-S8 [5]
- 10) Van Loveren H, Gianotten N, Hendriksen CF, et al: Assessment of immunotoxicity of buprenorphine. *Lab Anim* 1994; 28: 355-363 [2c]
- 11) Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P: Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: Similar analgesic profile but difficult effects on immune response. *Pain* 2004; 110: 385-392 [5]
- 12) Ceccarelli I, De Padova AM, Fiorenzani P, et al: Single opioid administration modifies gonadal steroids in both the CNS and plasma of male rats. *Neuroscience* 2006; 140: 929-937 [5]
- 13) Evans HC, Easthope SE: Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 11-12

- 14) Likar R, Kayser H, Sittl R: Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: A multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28: 943-952 [2c]
- 15) Nasar MA, McLeavy MA, Knox J: An open study of sub-lingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 251-255 [2b]
- 16) Glacomuzzi S, Haaser W, Pilsz L, et al: Driving impairment on buprenorphine and slow-release oral morphine in drug-dependent patients. *Forensic Sci Int* 2005; 152: 323-324 [2c]
- 17) Soyka M, Hock B, Kagerer S, et al: Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 490-493 [1b]
- 18) Baewert A, Gombas W, Schindler SD, et al: Influence of peak and trough levels of opioid maintenance therapy on driving aptitude. *Eur Addict Res* 2007; 13: 127-135 [2b]
- 19) Koppert W, Ihmsen H, Körber N, et al: Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15-22 [2c]
- 20) Filitz J, Griessinger N, Sittl R, et al: Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *EUR J Pain* 2006; 10: 743-748 [2b]
- 21) Hand CW, Sear JW, Uppington J, et al: Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: Single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990; 64: 276-282 [2b]
- 22) Poli Francois K, Jing-Xia H, Xiao-Jun X: Buprenorphine alleviates neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 49-53 [5]
- 23) Annalisa C, Alessia C, Cristina M, et al: Continuous buprenorphine delivery effect in streptozotocine-induced painful diabetic neuropathy in rats. *J Pain* 2009; 10: 961-968 [5]
- 24) Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, et al: Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998; 74: 205-211 [2c]
- 25) Guirimand F, Chauvin M, Willer JC, et al: Buprenorphine blocks diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 651-659 [5]
- 26) Sittl R, Griessinger N, Likar R: Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 211: 150-168 [1b]
- 27) Sorge J, Sittl R: Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820 [1b]
- 28) Rodriguez-Lopez M: The opioid study Group of the Spanish Pain Society: Transdermal buprenorphine in the management of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11 (Suppl V): 11-21
- 29) Griessinger N, Sittl R, Likar R: Transdermal buprenorphine in clinical

- practice : A post-marketing surveillance study of 13,179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1147-1156 [3b]
- 30) Paola P, Angela C, Alfred M, et al : Short-and intermediate-term efficacy of buprenorphine TDS in chronic painful neuropathies. *J Peripheral Nervous System* 2008 ; 13 : 283-288 [4]
 - 31) Marek H : Transdermal buprenorphine in clinical practice : A multi-center, post-marketing study in the Czech Republic, with a focus on neuropathic pain components. *Pain Manage* 2012 ; 2 : 169-175 [2b]
 - 32) Michelle W, Constantine S, Eva G : Transdermal buprenorphine controls central neuropathic pain. *J Opioid Manag* 2012 ; 8 : 414-415 [4]
 - 33) Cristiana G, Chiara A, Franco Mi, et al : Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain : Clinical reports. *Pain Pract* 2011 ; 11 : 446-452 [4]
 - 34) Induru RR, Davis MP : Buprenorphine for neuropathic pain-targeting hyperalgesia. *Am J Hospice Palliat Med* 2009 ; 26 : 470-473 [4]
 - 35) Likar R, Sittl R : Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain : Four case studies. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 781-785 [4]
 - 36) Catherine M, Margaret D, Nelson E, et al : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag* 2010 ; 6 : 193-202 [1b]
 - 37) 西田圭一郎, 小川節郎, 服部政治 : 変形性関節症に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤の有効性と安全性. *J New Rem Clin* 2015 ; 64 : 243-259 [1b]
 - 38) Ogawa S, Kikuchi S, Yabuki S, et al : Low-dose transdermal buprenorphine for low back pain : An enriched enrollement randomized withdrawal placebo-controlled study. *J New Rem Clin* 2014 ; 63 : 1276-1291 [1b]
 - 39) 小川節郎, 西田圭一郎, 服部政治 : 変形性関節症患者に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤における長期投与時の安全性と有効性. *J New Rem Clin* 2014 ; 63 : 551-567 [1b]
 - 40) 菊地臣一, 矢吹省司, 小川節郎 : 慢性腰痛患者に対するブプレノルフィン経皮吸収型製剤長期投与時の安全性と有効性. *J New Rem Clin* 2014 ; 63 : 1420-1435 [1b]
 - 41) Aloisi AM, Pari G, Ceccarelli I, et al : Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain* 2005 ; 115 : 142-151 [2b]
 - 42) Calderon R, Copenhaver D : Buprenorphine for chronic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013 ; 27 : 402-405 [5]
 - 43) Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, et al : Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering woman of different reproductive ages. 2011 ; 58 : 1071-1078
 - 44) Likar R, Vadlau EM, Breschan C, et al : Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin J Pain* 2008 ; 24 : 536-543 [2b]

20. オピオイド鎮痛薬〔強度〕： フェンタニルなど

CQ27：神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬は有効か？

神経障害性疼痛に対して、短期間投与の強オピオイド鎮痛薬の有効性は確認されているが、副作用の忍容性は劣っている。強オピオイド鎮痛薬の長期処方時には、精神依存などが懸念されるため、使用を考慮した際にはオピオイド治療に精通した疼痛医療専門医によって、厳選された患者にのみ処方することが望ましい。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

神経障害性疼痛における強オピオイド鎮痛薬の有効性を考える前に、その鎮痛効果は他の薬物と同等であるという事実¹⁾を知っておくべきである。

多くの試験で神経障害性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬の有効性が確認されている。そして、神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬を推奨するガイドラインも多く、神経障害性疼痛において、強オピオイド鎮痛薬は他の治療が無効な場合に選択されると考えられるが、最終段階の選択肢と捉えるのは危険であり、可能性のある一つの選択肢と考え、その選択は慎重に判断しなければならない。神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬の使用を考慮した際には、オピオイド治療に精通した痛みの専門医によって、厳選された患者にのみ処方することが望ましい。その理由を以下に示す。

- i) 強オピオイド鎮痛薬の有効性の報告は限られている。
- ii) 強オピオイド鎮痛薬は副作用の発現頻度が高い。
- iii) 強オピオイド鎮痛薬処方の長期化、高用量化がQOLを低下させる諸問題を惹起する。
- iv) 強オピオイド鎮痛薬は身体機能を改善することができないという報告がある。
- v) 長期処方に関する体系化された研究が行われていない。
- vi) 強オピオイド鎮痛薬が他の薬物より有効であるという報告はない。
- vii) 一部の国において強オピオイド鎮痛薬の乱用、精神依存が社会問題となっている。

神経障害性疼痛での強オピオイド鎮痛薬の有効性に関するシステマティックレビュー²⁾では、短期間に限って、プラセボと比較して強オピオイド鎮痛薬の有効性が確認されているが、副作用の忍容性は劣っているとされている。

現時点で、本邦において臨床使用可能なWHOが示す強オピオイド鎮痛薬には、代表薬であるモルヒネ、代替薬であるオキシコドン、フェンタニル、メサドン、ペチジン、タペンタドールがある。しかしながら、本邦においては、各々の薬物の添付文書上の効能・効果によって使用が制限されているため、臨床使用可

能なすべての強オピオイド鎮痛薬が神経障害性疼痛に使用できるわけではない。

本学会発行の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」に示されている3つの目的の1つである「本邦におけるオピオイド鎮痛薬の処方、使用、およびその秩序を維持する」を堅持するために、現時点で神経障害性疼痛に対する強オピオイド鎮痛薬は、添付文書上の効能・効果に基づき、非がん性の慢性疼痛に対する適応を有する一部のモルヒネとフェンタニルに限られなければならない。

本邦において、非がん性の神経障害性疼痛に使用可能なモルヒネ製剤はモルヒネ塩酸塩末とモルヒネ塩酸塩錠、フェンタニル製剤はフェンタニル貼付剤（1日用、3日用）のみであり、他の製剤の使用は許可されていない。フェンタニル貼付剤の選択にあたっては、添付文書に記載されている「他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること」という制約が遵守されなければならない。

強オピオイド鎮痛薬処方の詳細については、本学会発行の「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」が参考となる。

参考文献

- 1) Eisenberg E, McNichol ED, Carr DB: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. JAMA 2005; 293: 3043-3052 [1a]
- 2) Sommer C, Welsch P, Klose P, et al: Opioids in chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. Schmerz 2015; 29: 35-46 [1b]

21. 神経障害性疼痛薬物療法で用いる

表5 神経障害性疼痛薬物療法で用いる第一選択薬～第三選択薬

薬物名	剤型	種類	具体的使用法
第一選択薬			
Amitriptyline	経口剤	TCA, 第三級アミン	初期量 10 mg / 日 最大 150 mg 1 回/日 就寝前 3 ~ 7 日ごとに 10 ~ 25 mg 増量
Nortriptyline	経口剤	TCA, 第三級アミン	
Imipramine	経口剤	TCA, 第二級アミン	
Gabapentin	経口剤	Ca ²⁺ チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド	初期量 100 ~ 300 mg / 日 最大 3,600 mg 1 ~ 3 回/日 1 ~ 7 日ごとに 100 ~ 300 mg 増量
Pregabalin	経口剤	Ca ²⁺ チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド	初期量 25 ~ 150 mg / 日 最大 600 mg 1 ~ 3 回/日 3 ~ 7 日ごとに 25 ~ 150 mg 増量
Duloxetine	経口剤	SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)	初期量 20 mg / 日 最大 60 mg 1 回/日 朝食後
第二選択薬			
ワクシニアウィルス接種 家兔炎症皮膚抽出液	経口剤 (注射剤)	非蛋白質性生理活性物質	4 錠 (16 単位) / 日 2 回/日
トラマドール/アセト アミノフェン配合剤	経口剤	オピオイド+アセトアミノフェン	初期量 1 ~ 4 錠/日 最大 8 錠 1 ~ 4 回/日
トラマドール	経口剤, (注射剤)	オピオイド	初期量 25 ~ 100 mg / 日 最大 400 mg 1 ~ 4 回/日
第三選択薬			
Buprenorphine	貼布剤, (坐 剤, 注射剤)	オピオイド	初期量 5 mg / 日 最大 20 mg 1 回/7 日
Fentanyl	1 日型貼付剤, (注射剤)	オピオイド	切り替え前の使用オピオイド用量から換算して初期量を設定する. 最大量はモルヒネ塩酸塩換算量として 120 mg / 日
Fentanyl	3 日型貼付剤, (注射剤)	オピオイド	切り替え前の使用オピオイド用量から換算して初期量を設定する. 最大量はモルヒネ塩酸塩 換算量として 120 mg / 日
Morphine	経口剤, 坐剤, 注射剤	オピオイド	初期量 10 mg / 日 最大 120 mg / 日

選択薬の種類と使用方法

治療効果判定期間	適 応	副作用
第一選択薬		
6～8週間とし、忍容性の得られる最大用量で2週間以上	うつ病、末梢神経障害性疼痛(2015年8月に適応追加)	抗コリン作用、QT延長、自殺リスク 禁忌：緑内障、前立腺肥大、心疾患 二級アミンの方が副作用は少ない トラマドールとの併用注意
	うつ病	
	うつ病、遺尿症	
用量漸増期間としての3～8週間に加え、最大用量で2週間	難治性てんかん	眠気、めまい、末梢性浮腫、体重増加 腎機能障害では使用量を少量とする
4週間	神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う痛み	
4週間	うつ病、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症	悪心 トラマドールとの併用注意
第二選択薬		
4週間	帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性膝関節症	悪心、眠気 発症頻度は0.1%未満 忍容性高い
4週間	慢性疼痛、抜歯後疼痛	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態 SSRI、SNRI、TCA、アセトアミノフェンと併用注意
4週間	がん性疼痛、慢性疼痛	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態 SSRI、SNRI、TCAと併用注意
第三選択薬		
4週間	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な慢性疼痛（変形性関節症、腰痛症）	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、呼吸抑制
4週間	非オピオイド鎮痛薬で治療困難な慢性疼痛、がん性疼痛 他のオピオイドからの切り替え（スイッチング）でのみ使用可能	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、呼吸抑制
4週間		
4週間	がん性疼痛、慢性疼痛	悪心・嘔吐、便秘、傾眠状態、呼吸抑制

22. その他の抗うつ薬

CQ28：神経障害性疼痛に対して三環系抗うつ薬，SNRI 以外の抗うつ薬は有効か？

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT：randomized controlled trial

選択的セロトニン再取り込み阻害薬：
SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor

三環系抗うつ薬，SNRI 以外の抗うつ薬と比較し，質の高い無作為化比較試験（RCT）が少なく，神経障害性疼痛に対する有効性について推奨度は低い．標準的治療に反応を示さなかった患者のオプションとして使用することができる．しかしながら，多量の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）や SSRI の多薬併用，トラマドール製剤との併用ではセロトニン症候群の発症の危険性があり，注意を要する．

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解説：

SSRI は，セロトニン再取り込み阻害作用により下行性疼痛抑制系を賦活化することで鎮痛効果を発揮する．

注1：パロキセチン塩酸塩：うつ病，うつ状態，パニック障害，社会不安障害，強迫性障害，外傷後ストレス障害に対して承認・市販

パロキセチン塩酸塩^{注1}

19名の痛性糖尿病性神経障害患者を対象に行った RCT¹⁾ では，パロキセチン 40 mg はプラセボに対して神経障害による症状を有意に軽減させたが，イミプラミン（血中濃度 400～600 μM）の鎮痛効果には及ばなかった．

注2：エシタロプラム：うつ病，うつ状態に対して承認・市販

エシタロプラム^{注2}

41名の痛性多発神経障害患者を対象に行われた RCT²⁾ ではエシタロプラム 20 mg はプラセボに対して有意な鎮痛効果を示したが，臨床的に鎮痛効果を示した患者は限定的であったため，神経障害性疼痛の標準治療としては推奨されない．

注3：フルボキサミンマレイン酸塩：うつ病，うつ状態，強迫性障害，社会不安障害に対して承認・市販

フルボキサミンマレイン酸塩^{注3}とセルトラリン塩酸塩^{注4}

神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず，神経障害性疼痛に対して推奨できる根拠がない．

注4：セルトラリン塩酸塩：うつ病，うつ状態，パニック障害，外傷後ストレス障害に対して承認・市販

ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬（ミルタザピン^{注5}）

注5：ミルタザピン：うつ病，うつ状態に対して承認・市販

神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず，神経障害性疼痛に対して推奨できる根拠がない．

SSRI やミルタザピンは，第一選択薬，第二選択薬，第三選択薬に反応を示さなかった患者のオプションとして使用することができる．しかしながら，多量の SSRI や SSRI の多薬併用，トラマドール製剤との併用では，セロトニン症候群の発症の危険性があり，注意を要する．

参考文献

- 1) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pain 1990; 42: 135-144 [1b]
- 2) Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al: Escitalopram in painful polyneuropathy: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. Pain 2008; 139: 275-283 [1b]

23. 抗てんかん薬

CQ29：神経障害性疼痛に対してプラセボと比較して、プレガバリン・ガバペンチン以外の抗てんかん薬は有効か？

プレガバリン・ガバペンチン以外の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム）は、プレガバリン・ガバペンチンと比較し、質の高い無作為化比較試験（RCT）が少なく、神経障害性疼痛に対する有効性について試験ごとに結果が乖離している。プレガバリンやガバペンチンに反応を示さなかった患者へのオプションとして使用することができるが、重篤な副作用もあり、その使用には十分注意を要する。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解説：

カルバマゼピン^{注1}

Na⁺チャネルを遮断し、Na⁺チャネル不活化からの回復を遅らせる。三叉神経痛に対しては有効性が確立されているが¹⁾、三叉神経痛以外の神経障害性疼痛に対する有効性の報告は少なく、システムティックレビューでも推奨度は低い²⁾。脳卒中後の中枢性疼痛に対して行われたRCT³⁾で、カルバマゼピン800mg/日の鎮痛効果は、プラセボと比較して有意差はなかった。有病性糖尿病性神経障害に対して行われた3つのRCT⁴⁻⁶⁾のうち、1つで、オクスカルバゼピン^{注2}1,800mg/日はプラセボと比較して有意な鎮痛効果を示したが、残りの2つのRCTでは、600～1,800mg/日の鎮痛効果は、プラセボと比較して有意差はなかった。カルバマゼピン・オクスカルバゼピン全体のNNHは5.5であり、安全性は低い。カルバマゼピンの副作用は、めまい、ふらつき、再生不良性貧血、顆粒球減少、中毒性表皮壊死症（TEN）、Stevens-Jonson症候群などがある。

バルプロ酸ナトリウム^{注3}

シナプス前後でGABA作用を増強する。バルプロ酸ナトリウム1,000～2,400mg/日の鎮痛効果の有効性は試験ごとに乖離している。脊髄損傷後疼痛を対象としたRCT⁷⁾では、バルプロ酸ナトリウム2,400mg/日の有効性はなかった。有病性糖尿病性神経障害を対象とした3つのRCT⁸⁻¹⁰⁾のうち、2つでバルプロ酸ナトリウム1,000～1,200mg/日は、プラセボと比較して鎮痛効果が高かった。帯状疱疹後神経痛を対象としたRCT¹¹⁾では、バルプロ酸ナトリウム1,000mg/日は、プラセボと比較して鎮痛効果が高かった。しかし、バルプロ酸ナトリウムの有効性を示したRCT^{8,9,11)}は、いずれも同グループからの報告であり、単施設によるバイアスの可能性が懸念される。肝機能障害、薬物性睪炎（トピラマートの併用で増悪）、催奇形性など重篤な副作用があり、推奨度は低い。

注1：カルバマゼピン：てんかん・躁病・三叉神経痛に対して承認・市販

注2：オクスカルバゼピン：本邦では未承認

害必要数：

NNH：number needed to harm(何人の患者を治療すると1例の有害事象が出現するかを示す)

中毒性表皮壊死症：

TEN：toxic epidermal necrolysis

注3：バルプロ酸ナトリウム：てんかん・躁病に対して承認・市販

ラモトリギン^{注4}

電位依存性 Na⁺チャンネル抑制により抗痙攣作用を発揮する。国外のRCT¹²⁻¹⁷⁾では、神経障害性疼痛に対する有効性を認めなかったとする報告が多い。脳卒中後疼痛を対象としたRCT¹⁸⁾では、ラモトリギン 200 mg/日はプラセボと比較して鎮痛効果が有意に高かったが、脊髄損傷後疼痛¹⁹⁾や多発性硬化症に伴う中枢痛²⁰⁾では、プラセボと比較して有意差はなかった。痛性糖尿病神経障害やその他の神経障害性疼痛についても、有効とする報告は少なく、推奨度は低い。一方、ラモトリギンは三叉神経痛に対してある程度有効性が期待できる。カルバマゼピンまたはフェニトインを使用中の14名の難治性三叉神経痛患者に、ラモトリギン 400 mg またはプラセボを追加するランダム化二重盲検クロスオーバー試験では、ラモトリギンはプラセボと比較して鎮痛効果が優れており、NNTは2.1と報告されている^{21,22)}。副作用として、中毒性表皮壊死症（TEN）やStevens-Jonson症候群などの重篤な皮膚障害がある。

トピラマート^{注5}

電位依存性 Na⁺チャンネル抑制により抗痙攣作用を発揮する。痛性糖尿病性神経障害を対象とした2つのRCT^{23,24)}のうち、1つはトピラマート 400 mg/日の有効性を認めたが、他方は、有効性はなかった。また、神経根症を対象としたRCT²⁵⁾では、トピラマート 400 mg/日の鎮痛効果はプラセボと比較して有意差はなかった。副作用として、傾眠・体重減少・閉塞隅角緑内障などがある。また、NNHは6.3であり、安全性は高くない。

クロナゼパム^{注6}

シナプス後のGABA_A受容体に作用し、催眠・抗不安・抗痙攣作用を発揮する。神経障害性疼痛疾患に対して一定の基準を満たすRCTがなく、神経障害性疼痛に対する推奨度は低い。口腔灼熱症候群（BMS）に有効であったとする報告²⁶⁾がある。

参考文献

- 1) Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002; 18: 22-27 [1a]
- 2) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14: 162-173 [1a]
- 3) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain: A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 1989; 36: 27-36 [2b]
- 4) Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al: Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: A randomized, placebo-controlled study. Eur J Pain 2005; 9: 543-554. Epub 2004 [1b]
- 5) Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, et al: A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. Acta Neurol Scand 2006; 114: 177-180 [1b]
- 6) Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, et al: Oxcarbazepine in painful dia-

注4：ラモトリギン：難治性てんかんに対して承認・市販

注5：トピラマート：難治性てんかんに対して承認・市販

注6：クロナゼパム：てんかんにに対して承認・市販

口腔灼熱症候群：
BMS：burning mouth syndrome

- betic neuropathy: Results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 395-404 [1b]
- 7) Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH: Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994; 32: 565-569 [2b]
 - 8) Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, et al: Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes: A randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 248-252 [2b]
 - 9) Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al: Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM*. 2004; 97: 33-38 [2b]
 - 10) Agrawal RP, Goswami J, Jain S, et al: Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: A prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 371-378 [2b]
 - 11) Kochar DK, Garg P, Bumb RA, et al: Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: A randomized. *QJM* 2005; 98: 29-34 [2b]
 - 12) Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al: Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: A randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-509 [1b]
 - 13) Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al: Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007; 128: 169-179 [1b]
 - 14) Simpson DM, Olney R, McArthur JC, et al: A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2115-2119 [2b]
 - 15) Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al: Lamotrigine HIV Neuropathy Study Team: Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-1514 [1b]
 - 16) McCleane G: 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999; 83: 105-107 [1b]
 - 17) Silver M, Blum D, Grainger J, et al: Double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 446-454 [2b]
 - 18) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al: Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190 [1b]
 - 19) Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al: Lamotrigine in spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 375-383 [1b]
 - 20) Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29: 2022-2030 [2b]
 - 21) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al: Lamotrigine (lamic-tal) in refractory trigeminal neuralgia: Results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230 [2b]
 - 22) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581 [1a]
 - 23) Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al: CAPSS-141 Study

- Group: Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004; 63: 865-873 [1b]
- 24) Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al: Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group: Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: Findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 221-231 [1b]
 - 25) Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al: Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6: 829-836 [2b]
 - 26) Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al: A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope* 2012; 122: 813-816 [2b]

24. NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬

CQ30：神経障害性疼痛に対して NMDA 受容体拮抗薬は有効か？

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT：randomized controlled trial

質の高い無作為化比較試験（RCT）が少なく、神経障害性疼痛に対する有効性について推奨度は低い。標準的治療に反応を示さなかった患者のオプションとして使用することができる。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解説：

NMDA 受容体拮抗薬は、神経伝達物質による侵害受容と中枢性感作を遮断することによる鎮痛効果を示す。

注1：デキストロメトルフアン臭化水素酸塩：急性気管支炎に対して承認・市販

デキストロメトルフアン臭化水素酸塩^{注1}

379名の有痛性糖尿病性神経障害患者を対象に行われたRCT¹⁾では、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩 30 mg および 45 mg は、キニジン 30 mg と併用することにより用量依存性に有痛性糖尿病性神経障害に対して鎮痛効果を示した。

注2：メマンチン塩酸塩：アルツハイマー病に対して承認・市販

メマンチン塩酸塩^{注2}

数編のRCT^{2,3)}があるが、いずれも神経障害性疼痛に対する有効性は示されなかった。

注3：ケタミン塩酸塩：全身麻酔の導入薬として承認・市販

ケタミン塩酸塩^{注3}

92名の有痛性糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、術後・外傷後神経障害性疼痛患者を対象に行われたRCT⁴⁾では、1% [w/v] ケタミンの局所塗布はプラセボに対して神経障害による症状を軽減させなかった。また、全身投与での鎮痛効果を提示できる臨床試験は国内・国外で行われておらず、神経障害性疼痛に対して推奨できる根拠がない。本薬物は有害な中枢作用と身体依存性を有し、一部での非合法的な乱用のため2007年より麻薬指定されており、安易な使用は控えるべきである。

参考文献

- 1) Aziz IS, Laura EP, Ronald T, et al: Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage level for diabetic neuropathic pain: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Pain Med 2012; 13: 243-254 [1b]
- 2) Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, et al: The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: A double-blind, placebo-controlled study. Eur J Pain 1998;

- 2: 321-327 [1b]
- 3) Sang CN, Booher S, Gilron I, et al: Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; 96: 1053-1061 [1b]
 - 4) Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, et al: Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005; 103: 140-146 [1b]

25. 抗不整脈薬

CQ31：神経障害性疼痛に対してプラセボと比較して、抗不整脈薬（メキシレチン塩酸塩）は有効か？

本邦では、メキシレチン塩酸塩が糖尿病性神経障害の自発痛に適応承認されているが、海外での無作為化比較試験（RCT）では、メキシレチンの有効性を示す結果は得られていない。そのため、糖尿病性神経障害を含めた神経障害性疼痛に対する推奨度は低い。

推奨度、エビデンス総体の総括：2B

解説：

メキシレチン塩酸塩^{注1}

クラス1bの抗不整脈薬であり、作用機序はNa⁺チャネル遮断である。本邦で実施された多施設RCT¹⁾で、痛性糖尿病性神経障害に対するメキシレチン塩酸塩300mg/日は、プラセボと比較して有意に鎮痛効果が高く、痛性糖尿病性神経障害に対しては300mg/日 毎食後3回分割投与での承認が得られているが、2週間の投与で無効であれば投与中止を検討する。また、不整脈の出現には十分な注意を払い、定期的な心電図検査の実施が推奨されている²⁾。しかし、海外で実施された複数のRCT³⁻⁷⁾では、痛性糖尿病性神経障害、脊髄損傷後疼痛、および四肢切断後疼痛に対するメキシレチン塩酸塩225～1,200mg/日の有効性はなかった。副作用として嘔気の出現が多く、その他、鎮静、開口障害、不眠、頭痛、悪夢、振戦などがある。有効性が低いこと、また、用量増量の妨げとなる副作用が多いこと⁸⁾から、神経障害性疼痛に対するメキシレチンの使用は推奨されていない。

本邦では、痛性糖尿病性神経障害に対してメキシレチン塩酸塩300mg/日（3回分割投与）が適応承認されているが、2週間の投与で効果が認められない場合は投与を中止する。重篤な心不全や刺激伝導障害（Ⅱ-Ⅲ度房室ブロック）を合併している患者への使用は禁忌である。

参考文献

- 1) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 他: 塩酸メキシレチン (MX-DPN) の糖尿病性神経障害に対する二重盲検比較試験. 医学と薬学 1997;38:759-776 [2b]
- 2) 日本糖尿病学会: 糖尿病神経障害の治療. (日本糖尿病学会・編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版). 東京, 南江堂, 2013; 93-104
- 3) Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, et al: Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. Am J Phys Med Rehabil 1996;75:84-87 [2b]
- 4) Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, et al: Mexiletine in the treat-

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT: randomized controlled trial

注1: メキシレチン塩酸塩:
痛性糖尿病性神経障害に対
して承認・市販

- ment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1550-1555 [2b]
- 5) Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE : Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy : The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1594-1597 [2b]
 - 6) Wright JM, Oki JC, Graves L 3rd. : Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997 ; 31 : 29-34 [2b]
 - 7) Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al : Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain : A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 289-296 [2b]
 - 8) Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B : Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia : A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 459-467 [1a]

26. 漢方薬

CQ32：神経障害性疼痛に対して漢方薬は有効か？

漢方薬は伝統医学に基づき、経験的に使用されているが、神経障害性疼痛に対して有効性を示した薬物はない。

推奨度，エビデンス総体の総括：2D

解 説：

牛車腎気丸は、オキサリプラチンによる抗がん剤治療を受ける89名を対象に、プラセボと比較して末梢神経障害を抑制することが示されたが¹⁾、その後行われたRCTでは否定された²⁾。

桂枝加朮附湯、ブシ末、抑肝散などで神経障害性疼痛に対する治療効果が報告されているが、症例集積の報告に留まっている。

漢方薬の処方体系は、同じ病名であっても東洋医学の観点から薬物の選択が異なることもあり、RCTによる評価が進まない一因となっていると考えられる。

参考文献

- 1) Kono T, Hata T, Morita S, et al: Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): A phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 1283-1290 [2b]
- 2) Oki E, Emi Y, Kojima H, et al: Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): A placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 767-775 [2b]

I. 神経障害性疼痛の概論

II. 神経障害性疼痛の診断と治療

III. 神経障害性疼痛の薬物療法

IV. 神経障害性疼痛を呈する疾患

27. 帯状疱疹後神経痛（慢性期） CQ33, CQ34, CQ35
28. 外傷後末梢神経障害性疼痛 CQ36, CQ37, CQ38
29. 有痛性糖尿病性神経障害 CQ39
30. 三叉神経痛 CQ40, CQ41
31. 中枢性神経障害性疼痛 CQ42, CQ43
32. 脊髄損傷後疼痛 CQ44, CQ45, CQ46
33. 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛 CQ47, CQ48
34. がんによる直接的な神経障害性疼痛 CQ49, CQ50
35. 手術後神経障害性疼痛, 医原性神経障害 CQ51, CQ52, CQ53, CQ54
36. 頸部, 腰部神経根症 CQ55, CQ56, CQ57, CQ58

27. 帯状疱疹後神経痛（慢性期）

CQ33：帯状疱疹後神経痛に対して、最初に考慮される薬物は何か？

三環系抗うつ薬および Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは、帯状疱疹後神経痛 (PHN) に対する有効性のエビデンスが高く、推奨される。

推奨度, エビデンス総体の総括: 1A

解説:

三環系抗うつ薬 (TCA) である Amitriptyline (三級アミン) および Nortriptyline (二級アミン) は、帯状疱疹後神経痛 (PHN) に対して有効性が高いことが示されている。

PHN 患者を対象とした無作為化比較試験 (RCT) では、Amitriptyline はプラセボと比較して有意な疼痛軽減がみられた^{1,2)}。PHN 患者 76 名を対象とした 8 週間の RCT では、Nortriptyline および Desipramine^{注1} は、プラセボと比較して NRS が有意に低下した (1.4 vs 0.2)³⁾。Amitriptyline と Nortriptyline の効果を比較した試験では、疼痛軽減の有効性にこれら 2 つの薬物間で差はないが、Nortriptyline は、口渇や傾眠など副作用が少なく、忍容性が優れると報告されている⁴⁾。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドである Pregabalin⁵⁻⁸⁾ および Gabapentin^{9,10)} の RCT は多数行われており、高い有効性が示されている。76 名の PHN 患者を対象に、Gabapentin と Nortriptyline の効果を比較した RCT によると、VAS および SF-MPQ スコアの改善は同等であるが、Gabapentin では、口渇、起立性低血圧などの副作用が少なかった¹¹⁾。

薬物の選択に際しては、副作用を考慮する必要がある。TCA では、心毒性と抗コリン作用、 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドでは、中枢抑制作用に対して注意が必要である。痛性糖尿病性神経障害に対して推奨度が高いセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) である Duloxetine については、PHN に対する RCT が報告されていない¹²⁾。

参考文献

- 1) Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al: Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988; 38: 1427-1432 [2b]
- 2) Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN: Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000; 16: 188-192 [1b]
- 3) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021 [1b]
- 4) Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998;

帯状疱疹後神経痛
PHN: postherpetic neuralgia
三環系抗うつ薬
TCA: tricyclic antidepressant

注1: デシプラミン: 本邦では販売中止

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬:
SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

- 51:1166-1171 [2b]
- 5) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283 [1b]
 - 6) Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35 [1b]
 - 7) van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, et al: Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-384 [1b]
 - 8) Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, et al: Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: Results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008; 9: 1202-1208 [1b]
 - 9) Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842 [1b]
 - 10) Rice AS, Maton S: Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-224 [1b]
 - 11) Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al: Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: A randomized, double-blind clinical trial: the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 358-363 [1b]
 - 12) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1b]

CQ34：帯状疱疹後神経痛に対してオピオイドは有効か？

オピオイドは帯状疱疹後神経痛（PHN）に対して有効であるが、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャネルα₂δリガンドと比べて有効性は低い。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

トラマドールを用いたRCTでは、PHN患者127名を対象とした6週間の試験において、トラマドール内服群は、プラセボ内服群と比較して、痛みの軽減した患者の割合が高く、レスキュー鎮痛薬の使用率が低いこと、両群間で有害事象に差がないことが報告されている¹⁾。

モルヒネ、オキシコドンについてもRCTが行われている^{2,3)}。モルヒネ塩酸塩では、PHN患者76名を対象とした8週間のRCTにおいて、プラセボと比較してNRSが有意に低下した(1.4 vs 0.2)が、モルヒネ塩酸塩内服群では66名中48名で有害事象が生じ(プラセボ群56名中10名)、継続困難数は34名(プラセボ群10名)と報告されている。

神経障害性疼痛に対する薬物療法は長期に渡ることも多く、オピオイドの使用については、リスク-ベネフィットの観点から、結論は明確にされていない⁴⁾。

PHN に対してオピオイドを使用する場合、依存や乱用のリスクがあり、長期使用による安全性が確立していないことから、専門医の助言と厳密な観察が必要である⁵⁾。したがって、オピオイドは三環系抗うつ薬や Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて神経障害性疼痛に対して有効性は低いと考えられる。

参考文献

- 1) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2003; 104: 323-331 [1b]
- 2) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2002; 59: 1015-1021 [1b]
- 3) Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology 1998; 50: 1837-1841 [1b]
- 4) McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29; 8: CD006146 [1a]
- 5) Johnson RW, Rice AS: Clinical practice: Postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2014; 371: 1526-1533 [5]

CQ35：帯状疱疹後神経痛に対して、他に検討すべき薬物はあるか？

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は帯状疱疹後神経痛に対して有効性が示されている。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解説：

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、PHN 患者 228 名を対象とした本邦の RCT において、4錠/日 2 回分割投与を 4 週間行ったところでプラセボに比べて、痛みの程度が有意に改善したと報告されている¹⁾。本邦以外で RCT は報告されておらず、海外の主要なガイドラインに記載されていないが、重篤な副作用が少なく、忍容性が高いと考えられる。

リドカイン^{2,3)} やカプサイシン⁴⁻⁶⁾ による局所療法は RCT による有効性が報告されており、海外のガイドラインにおいて推奨されているが、本邦では承認されていない。リドカインゲルやカプサイシンクリームは、施設によっては院内製剤として使用されている。

単薬の増量によって生じる副作用を軽減する目的で、複数の薬物を少量で併用することは臨床上有用である⁷⁾ が、PHN を対象とする RCT⁸⁻¹⁰⁾ は限定されており、エビデンスの評価はできない。

参考文献

- 1) 山村秀夫, 檀健二郎, 若杉文吉, 他: ノイロトロピン®錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果－プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験－. 医

- 学のあゆみ 1988;147:651-664 [1b]
- 2) Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al: 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1663-1676 [1b]
 - 3) Rehm S, Binder A, Baron R: Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both?: A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1607-1619 [1b]
 - 4) Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al: NGX-4010 C116 Study Group: NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1106-1112 [1b]
 - 5) Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF, et al: C102/106 Study Group: NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010; 11: 600-608 [1b]
 - 6) Irving GA, Backonja MM, Duntelman E, et al: NGX-4010 C117 Study Group: A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2011; 12: 99-109 [1b]
 - 7) Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al: Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11; 7: CD008943 [1a]
 - 8) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34 [1b]
 - 9) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374 (9697): 1252-1261 [1b]
 - 10) Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al: Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1677-1687 [1b]

28. 外傷後末梢神経障害性疼痛

CQ36 : 外傷後末梢神経障害性疼痛に対して Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？

Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリンとガバペンチンは外傷後末梢神経障害性疼痛に対してある程度の鎮痛効果がある。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2B

解 説 :

手術後末梢神経障害性疼痛患者 85 名を含む外傷後末梢神経障害性疼痛患者 254 名を対象とした無作為化比較試験 (RCT) において, プレガバリン 326 mg/日 (中央値, 範囲 150~600 mg/日) の NNT は 10.6¹⁾ で, プラセボと比較して有意な痛みの改善があったが, 鎮痛効果は高いとはいえない. しかし, 効果がなく中断した患者の割合は 1.6%, 副作用で中断した割合は 7.1% でいずれもプラセボと有意差がなかった. また, 他に高い有用性が示されている薬物は少なく, プレガバリンは重大な副作用は少ないため, 用量に注意すれば投与してみる価値がある.

ガバペンチンは, 慢性的な幻肢痛と残存肢痛患者 24 名を対象とした RCT²⁾ において, 最大用量 3,600 mg/日を投与し, 痛みの程度はプラセボと比較して有意な差はなかったが, 患者の半数以上は, ガバペンチン投与期間に痛みが低下した. また, 慢性幻肢痛患者 19 名を対象とした RCT³⁾ では, ガバペンチン 300~2,400 mg/日を投与すると, ガバペンチン投与群とプラセボ群はともに投与前に比べて痛みの程度は有意に低下したが, ガバペンチンではプラセボに比べて痛みの程度変化が有意に大きかった. しかし, ガバペンチンは本邦において末梢神経障害性疼痛に対する適応がないため, プレガバリンを優先して投与すべきである.

参考文献

- 1) Seventer R, Bach F, Toth C, et al: Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: A randomized double-blind trial. Eur J Neurol 2010; 17: 1082-1089 [1b]
- 2) Smith D, Ehde D, Hanley M, et. al: Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. J Rehabil Res Dev 2005; 42: 645-654 [1b]
- 3) Bone M, Critchley P, Buggy D: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 2002; 27: 481-486 [1b]

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
randomized controlled trial
治療必要数
NNT : number needed to
treat
(望ましい治療効果の患者を
1 人得るために必要な人数)

CQ37 : 外傷後末梢神経障害性疼痛に対してオピオイドは有効か？

モルヒネは四肢切断後の痛みに対する有効性が証明されているが、副作用の問題があるため、有効性は高くない。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2C

解 説 :

四肢切断術後痛 60 名を対象とした無作為化比較試験 (RCT)¹⁾において, モルヒネ塩酸塩 112 mg/日 (中央値) は NNT が 5.6 であったが, 便秘 (34%) や, 眠気 (18%) などの副作用があり, 日常生活の活動度や障害度は改善できなかった。幻肢痛患者 12 名を対象とした RCT²⁾において, モルヒネ硫酸塩 70~300 mg/日 で NNT 2.4 であり, プラセボと比較して有意な痛みの低下がみられた。副作用として便秘があり, プラセボと比較して有意に多かった。四肢切断後の幻肢痛 94 名を対象とした RCT³⁾において, ترامadol 448 mg/日 (中央値) を投与し, 48 名で VAS 値が 10 mm 以上低下 (レスポナーと定義) したが, アミトリプチリン群とプラセボ群を合わせた 3 群のレスポナー間での痛みの低下度に有意差はなく, 副作用は疲労感 (60%), 頭痛 (44%), めまい (40%), 便秘 (35%), 悪心 (33%) などがあった。

オピオイドは四肢切断後の幻肢痛の患者において有効であるが, 他の薬物よりも副作用に注意が必要である。他の薬物が無効であり, かつ短期間の使用に限り使用は許容できるが, 有用性は高くない。

視覚アナログスケール
VAS : visual analogue scale

参考文献

- 1) Wu C, Agarwal S, Tella PK, et al: Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 289-296 [1b]
- 2) Huse E, Larbig W, Flor H, et al: The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90: 47-55 [1b]
- 3) Wilder-Smith C, Hill L, Laurent S: Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: Characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005; 103: 619-628 [1b]

CQ38 : 上記の他に有効な薬物療法はあるか？

外傷後末梢神経障害性疼痛に対する有効性を検証した RCT は非常に限られている。リドカイン外用が有効である可能性があるが, 本邦ではスプレー製剤以外は製品化されておらず, 使用は限られる。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2D

解 説 :

抗うつ薬では三環系抗うつ薬, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害

薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬，抗不整脈薬ではメキシレチン，抗てんかん薬では，ラモトリギン，トピラマート，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム，クロナゼパムには外傷後末梢神経障害性疼痛に対する有効性を支持するRCT以上のエビデンスはなく，有効性の検証は不十分である。

外用薬では，手術後または外傷による末梢神経障害性痛患者31名を対象としたRCT¹⁾で8%[w/v]リドカインスプレー外用96mg/日は全身的な副作用なく使用することができ，プラセボと比較して有意に痛みが減少した。

参考文献

- 1) Kanai A, Segawa Y, Okamoto T, et al: The analgesic effect of a metered-dose 8% lidocaine pump spray in posttraumatic peripheral neuropathy: A pilot study. *Anesth Analg* 2009; 108: 987-991 [1b]

29. 有痛性糖尿病性神経障害

CQ39：有痛性糖尿病性神経障害に対する基本方針と薬物の推奨度は？

有痛性糖尿病性神経障害の治療では、原疾患（糖尿病）の治療と並行して、プレガバリン、三環系抗うつ薬、デュロキセチン、アルドース還元酵素阻害薬、メキシレチン、トラマドールが推奨される。これらに抵抗性の場合には、その他のオピオイド鎮痛薬の使用を考慮するが、疼痛医療専門医の併診が望ましい。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B

解 説：

有痛性糖尿病性神経障害の発症原因となっている原疾患（糖尿病）に対する治療が最優先されるべきであり、日本糖尿病学会発行の「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 年版」¹⁾を参照する。

糖尿病性神経障害による痛みの治療として推奨される鎮痛薬は、プレガバリン²⁻¹⁰⁾、三環系抗うつ薬（特に二級アミン）、デュロキセチン¹¹⁻¹⁸⁾、アルドース還元酵素阻害薬¹⁹⁻²⁴⁾、メキシレチン²⁵⁻²⁸⁾、トラマドール^{29,30)}が推奨される。メキシレチンは、本邦では有痛性糖尿病性神経障害に対して適応承認されているが、メタ解析を実施した海外での報告では必ずしも有効性が示されていないことと、副作用との相対的な比較により、メキシレチンを神経障害性疼痛に対して推奨しないとするシステマティックレビューもある³¹⁾。このような観点から、本ガイドラインの「第三章 13. 神経障害性疼痛の薬物療法」にはメキシレチンを記載せず、糖尿病性神経障害の本項のみに記載することとした。メキシレチンの使用に際しては、心電図検査を定期的実施し、副作用の評価を適宜行うことが望ましい。

トラマドール以外のオピオイド鎮痛薬³³⁻³⁸⁾は、有痛性糖尿病性神経障害に対する鎮痛効果が示されているが、忍容性と長期安全性の懸念から優先されない。また、トラマドールの長期使用やその他のオピオイド鎮痛薬の使用に際しては疼痛医療専門医の併診が望ましい。

アルドース還元酵素阻害薬

エバルレスタット^{註1)}は、グルコースからソルビトールを生成する過程で働くアルドース還元酵素を特異的に阻害し、神経内ソルビトールの蓄積を抑制し、有痛性糖尿病性神経障害を改善する。有痛性糖尿病性神経障害に対しては、痛みとしびれ、さらに自律神経機能も改善する可能性が報告されている¹⁾が、痛みに対する有効性を示さないとする国内臨床試験もある^{19-21,24,39)}。150 mg/日を3回分割投与（毎食前）する。i) 神経障害が中等度以下、ii) 罹病歴が3年以内の症例に対する鎮痛効果が高いとされる¹⁾。

註1：エバルレスタット：
糖尿病性末梢神経障害に伴う
自覚症状（しびれ感、痛み）
に対して承認

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病神経障害の治療。（日本糖尿病学会・編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013）。2013；115-128
- 2) Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al: Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/day for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. BMC Neurology 2008; 8: 33 [1b]
- 3) Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L, et al: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology 2004; 63: 2104-2110 [1b]
- 4) Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al: Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. J Pain 2005; 6: 253-260 [1b]
- 5) Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, et al: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110: 628-638 [1b]
- 6) Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al: Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. Eur J Pain 2008; 12: 203-213 [1b]
- 7) Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115: 254-263 [1b]
- 8) Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B: Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. Diabet Care 2008; 31: 1448-1454 [1a]
- 9) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabet Med 2011; 28: 109-116 [1b]
- 10) Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of pregabalin for pain associated with diabetic peripheral neuropathy. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00553475?term=A0081163&rank=2>
- 11) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-118 [1b]
- 12) Raskin J, Pritchett Y, Chappell AS, et al: Duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: Results from three clinical trials. European Federation of Neurological Societies 2005; Sept 17-20; Athens, Greece. [1b]
- 13) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1411-1420 [1b]
- 14) Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6: 346-356 [1b]
- 15) Yasuda H, Hotta N, Nakao K, et al: Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. J Diabet Invest 2011; 2: 132-139 [1b]
- 16) A Study for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552175?term=ly248686+japan&rank=1>
- 17) Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al: An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007; 8: 503-513 [2b]
 - 18) Raskin J, Smith TR, Wong K, et al: Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9: 29-40 [2b]
 - 19) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他: 糖尿病性神経障害に対するエパルレスタット (ONO-2235) の臨床的研究-プラセボ (微量治験薬含有) を対照とした二重盲検群間比較試験-. *医学のあゆみ* 1990; 152: 405-416 [1b]
 - 20) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫, 他: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤 ONO-2235 の臨床評価-二重盲検比較臨床試験-. *現代医療* 1986; 18: 449-66 [1b]
 - 21) 会田 薫, 土屋和子, 田中治幸, 他: 山梨地区における糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害薬エパルレスタットの3年間長期投与による臨床効果-投与中止後の臨床経過も含めて-. *Diabet Frontier* 2008; 19: 522-527 [2b]
 - 22) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al: Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: The 3-year, multicenter, comparative aldose reductase inhibitor-diabetes complications trial. *Diabet Care* 2006; 29: 1538-1544 [2b]
 - 23) 迫 康博, 蘆田健二, 青木 剛, 他: 当院における糖尿病神経障害の実態調査と神経障害自覚症状および自律神経障害 (CVR-R 異常) に対するアルドース還元酵素阻害剤の臨床効果. *臨牀と研究* 2005; 82: 723-732 [2b]
 - 24) 松岡 孝, 青山 雅, 姫井 孟: 糖尿病性末梢神経障害の自己覚所見に対するアルドース還元酵素阻害剤の効果. *糖尿病合併症* 2000; 15: 48-54 [2b]
 - 25) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 他: 塩酸メキシレチン (MX-DPN) の糖尿病性神経障害患者に対する臨床至適用量の検討. *医学と薬学* 1997; 38: 729-757 [1b]
 - 26) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳, 他: 塩酸メキシレチン (MX-DPN) の糖尿病性神経障害に対する二重盲検比較試験. *医学と薬学* 1997; 38: 759-776 [2b]
 - 27) 鈴木吉彦, 松岡健平: 糖尿病性神経障害の疼痛に対するメキシレチンの効果 (二重盲検試験). *新薬と臨床* 1992; 41: 2347-2351 [2b]
 - 28) Nishizawa Y, Yoshioka F, Nosaka S, et al: Improving and protecting effect and safety of mexiletine hydrochloride or mianserin hydrochloride on painful diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus for 2 years in prospective randomized well-controlled comparative study. *慢性疼痛* 2005; 24: 137-148 [2b]
 - 29) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90 [1b]
 - 30) Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846 [1b]
 - 31) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1a]
 - 32) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*

- 2003;60:927-934 [1b]
- 33) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334 [1b]
 - 34) Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-78 [1b]
 - 35) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334 [1b]
 - 36) Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323-331 [1b]
 - 37) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al: Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90 [1b]
 - 38) Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al: Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-1232 [1b]
 - 39) 鈴木研一, 木村真人: 糖尿病性神経障害に対するメチコバル®とキネダック®の併用効果. *医学と薬学* 1999;41:281-295 [2b]

30. 三叉神経痛

CQ40：三叉神経痛に対してプラセボと比較してカルバマゼピンは有効か？

三叉神経痛に対して、カルバマゼピンはプラセボと比較して有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度，エビデンス総体の総括：1B

解 説：

三叉神経痛に対するカルバマゼピンの効果をプラセボと比較した臨床研究として、4件の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験¹⁻⁴⁾、1件のメタ解析⁵⁾、および2件のシステマティックレビュー(ガイドライン，同一グループによるもの)^{6,7)}がある。Wiffenら⁵⁾のRCTを対象としたメタ解析では、カルバマゼピンの鎮痛効果のNNTは1.7 [95% CI 1.3 to 2.2] (リスク比6.0 [95% CI 2.8 to 13])と報告され、これらの結果を踏まえたCruccuら⁶⁾のシステマティックレビュー(ガイドライン)では、上述の研究で示された治療効果は強固なものであると結論づけている。

CQに関する既存のガイドラインとして、米国神経学会・欧州神経学会(AAN-EFNS)のガイドラインがある^{6,8)}。Attalら⁸⁾による「神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン」では、カルバマゼピンは三叉神経痛に対する薬物療法における第一選択薬として推奨されているが、有害事象に関する忍容性の低さと薬物相互作用(代謝酵素CYP3A4を誘導する)により有効性が妨げられることが指摘されている。Cruccuら⁶⁾による「三叉神経痛の診療ガイドライン」では、カルバマゼピンのNNHは3.4としている^{注1}。

以上より、本ガイドラインでは、有害事象に対する忍容性や薬物相互作用に留意する必要があるものの、カルバマゼピンを三叉神経痛に対する第一選択薬として推奨する。

参考文献

- 1) Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ: Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966; 29: 265-267 [1b]
- 2) Killian JM, Fromm GH: Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Arch Neurol 1968; 19: 129-136 [2b]
- 3) Nicol CF: A four year double blind study of tegretol in facial pain. Headache 1969; 9: 54-57 [2b]
- 4) Rockcliff BW, Davis EH: Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1996; 15: 129-136 [2b]
- 5) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al: Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults Cochrane Database Syst Rev, Issue 4. Art. No. : CD005451. DOI: 10. 1002/14651858. CD005451. pub3, 2014 [1a]

治療必要数

NNT: number needed to treat
(望ましい治療効果の患者を1人得るために必要な人数)

米国神経学会

AAN: The American Academy of Neurology

欧州神経学会

EFNS: The European Federation of Neurological Societies

害必要数

NNH: number needed to harm
(何人の患者を治療すると1例の有害事象が出現するかを示す)

注1: 主な有害事象については「抗てんかん薬」の項を参照

- 6) Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al: AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013-1028 [1a]
- 7) Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al: Practice parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183-1190 [1a]
- 8) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-23 [1a]

CQ41 : 三叉神経痛に対してカルバマゼピン以外に有効な薬物はあるか？

オクスカルバゼピン
Oxcarbazepine : 本邦未発売

バクロフェン, ラモトリギン, A型ボツリヌス毒素が有効な可能性がある。オクスカルバゼピンはカルバマゼピンと同等の効果が期待できるが, 本邦では未発売である。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2C

解 説 :

RCTで三叉神経痛に対する有効性が示されたカルバマゼピン以外の現在使用可能な薬物として, バクロフェン¹⁾, ラモトリギン²⁾, リドカイン^{3,4)}, スマトリプタン⁵⁾, A型ボツリヌス毒素 (BTX-A)⁶⁻⁸⁾がある。また, カルバマゼピンとの無作為化実薬対照比較試験で同等以上の効果が示された現在使用可能な薬物として, オクスカルバゼピン⁹⁾, ピモジド¹⁰⁾, トピラマート¹¹⁾がある。Frommら¹⁾による10名の三叉神経痛患者を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, バクロフェン50~80mg/日は, プラセボと比較して有意に発作回数を減少させた(バクロフェン10名中7名, プラセボ10名中1名)。Zakrzewskaら²⁾による, カルバマゼピンまたはフェニトインを使用中の14名の三叉神経痛患者に, ラモトリギン400mgまたはプラセボを追加した無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, ラモトリギンはプラセボと比較して複合的評価指数が有意に優れており, NNTは2.1 [95% CI 1.3 to 6.1]と報告されている¹²⁾。8% [w/v] リドカインスプレー (8% [w/v] リドカイン塩酸塩) またはプラセボを鼻内に噴霧したKanaiら³⁾, および口腔内に噴霧したNikiら⁴⁾の無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, リドカインスプレーはプラセボと比較して15分後の痛みを有意に軽減させたが, その効果期間は短期で, ほとんどの患者は24時間以内に痛みが再発したとしている。三叉神経痛患者24名を対象にスマトリプタン3mgまたはプラセボを皮下注射したKanaiら⁵⁾の無作為化二重盲検クロスオーバー試験では, スマトリプタンはプラセボと比較して15分後の発作痛のVASを有意に低下させたが, その効果持続時間は中央値が7.9時間 (範囲: 1~20時間)であった。BTX-A (発作痛のトリガー部位の皮下・口腔粘膜下へ注入) の効果を研究した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が2件ある。Wuらの研究⁶⁾で

A型ボツリヌス毒素:
BTX-A : botulinum toxin
type A

視覚アナログスケール:
VAS : visual analogue scale
(IASPの定義では, 痛みなしを0, 想像し得る最も強い痛みを100 [mmで表記] とし
て表す)

は、BTX-A 75 単位の注入は、プラセボと比較して、痛みの強さと発作回数を投与後 12 週まで有意に減少させた。Zhang ら⁷⁾ の 3 群比較試験 (BTX-A 75 単位, 25 単位, プラセボ) では、BTX-A 投与群は、プラセボ群と比較して投与後 8 週まで痛みの強さが有意に低く、レスポンス率と患者満足度も有意に高かった。また、75 単位群と 25 単位群ではその有効性に差がなかった。両研究における有害事象は、すべて一過性で軽度から中等度に分類された^{6,7)}。両研究とも本邦で使用可能な BTX-A とは異なる製剤が使用されているが、オープンラベル試験を含めたシステマティックレビュー⁸⁾ では、本邦で使用可能なボトックス® 注を使用した研究における有効性も示されている。Liebel ら⁹⁾ による、オクスカルバゼピンとカルバマゼピンの効果を比較した無作為化二重盲検比較試験では、オクスカルバゼピンはカルバマゼピンと同等に発作回数を減少させた。Lechin ら¹⁰⁾ による、ピモジド 4~12 mg/日とカルバマゼピン 300~1,200 mg/日の効果を 48 名の三叉神経痛患者で比較した無作為化二重盲検クロスオーバー試験では、ピモジドはカルバマゼピンよりすぐれた改善率 (48 名中 48 名 vs 48 名中 28 名) を示したが、ピモジドの副作用発現率は 83% と非常に高かった。Wang ら¹¹⁾ による、トピラマートとカルバマゼピンの効果を比較した RCT を対象としたメタ解析では、トピラマートはカルバマゼピンに比べて投与開始 1 カ月後の効果に差はなく、投与開始 2 カ月後の効果がよりすぐれていたと報告されているが、単一の国の研究グループによる論文のみしかなく、すべての対象論文の研究の質がとても低い点に問題があるとしている。

本 CQ に関するシステマティックレビューとして、Zhang ら¹³⁾ が、抗てんかん薬以外の薬物を対象とした研究を行っている。カルバマゼピンとの無作為化実薬対照比較試験が行われた薬物として、前述のピモジドに加えて、チザニジン、トカイニド、0.5% [w/v] プロパラカイン塩酸塩点眼剤に関する論文について記述されているが、有用性は見い出せなかった。

本 CQ に関する既存のガイドラインとして、AAN-EFNS のガイドラインがある^{14,15)}。Attal ら¹⁵⁾ による「神経障害性疼痛に対する薬物療法ガイドライン」では、三叉神経痛に対する薬物療法における第一選択薬としてカルバマゼピンと同列でオクスカルバゼピンが推奨されている。

以上より、本ガイドラインでは、三叉神経痛に対する有効性が期待できる薬物として、本邦では保険適応外であることに留意する必要があるものの、バクロフェン、ラモトリギン、A 型ボツリヌス毒素を挙げる。オクスカルバゼピンは既存の欧米のガイドラインで第一選択薬として推奨されているが、本邦では未発売であるため、推奨には含めない。

参考文献

- 1) Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS: Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: Double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984; 15: 240-244 [2b]
- 2) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al: Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: Results from a double-blind pla-

- cebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230 [2b]
- 3) Kanai A, Suzuki A, Kobayashi M, et al: Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth* 2006; 97: 559-563 [1b]
 - 4) Niki Y, Kanai A, Hoshi K, et al: Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Med* 2014; 15: 826-831 [1b]
 - 5) Kanai A, Saito M, Hoka S: Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache* 2006; 46: 577-582 [1b]
 - 6) Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, et al: Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2013; 32: 443-450 [2b]
 - 7) Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al: Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2014; 15: 65 [2b]
 - 8) Hu Y, Guan X, Fan L, et al: Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Headache Pain* 2013; 14: 72 [2b]
 - 9) Liebel JT, Menger N, Langohr H: Oxcarbazepine in der behandlung der trigeminusneuralgie. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 461-465 [2b]
 - 10) Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al: Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989; 46: 960-963 [2b]
 - 11) Wang QP, Bai M: Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: A meta-analysis. *CNS Drugs* 2011; 25: 847-857 [1a]
 - 12) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581 [1a]
 - 13) Zhang J, Yang M, Zhou M, et al: Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 3; 12: CD004029. [4]
 - 14) Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al: AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013-1028 [1a]
 - 15) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123 [1a]

31. 中枢性神経障害性疼痛

CQ42：中枢性脳卒中後疼痛に対してどのような薬物療法が有効か？

アミトリプチリンやラモトリギンは、中枢性脳卒中後疼痛に対してある程度有効である。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

中枢性脳卒中後疼痛（CPSP）に対する薬物療法の RCT は、アミトリプチリン、カルバマゼピン、プレガバリン、ラモトリギン、レベチラセタム、モルヒネ、リドカインで行われている。CPSP 患者 15 名を対象とした研究では、アミトリプチリン 75 mg/日は軽度から中程度の倦怠感や口渇などの副作用は出現したが、プラセボに比べ有意に痛みを軽減させた。一方、カルバマゼピンはプラセボと比較して有意な鎮痛効果はなかったと報告されている¹⁾。プレガバリンの CPSP 患者（対象 219 名）に対する有効性を検討した研究によれば、プレガバリン 300～600 mg/日は、プラセボに比べ、睡眠や不安は有意に改善させたが、痛みは有意に低下させなかった²⁾。35 名の CPSP 患者を対象としたラモトリギンの鎮痛効果を検討した研究では、ラモトリギン 200 mg/日は忍容性が高く、プラセボに比べ有意な鎮痛効果を示した³⁾。CPSP 患者 42 名を対象としたレベチラセタムの有効性を検討した研究では、レベチラセタム 3,000 mg/日はプラセボと比較して有意な鎮痛効果はなく、QOL も改善しなかった。また、21 名で倦怠感やめまいなどの副作用が出現した⁴⁾。15 名を対象としたモルヒネでの RCT（注：脊髄損傷後疼痛患者 9 名を含む）では、モルヒネ塩酸塩 9～30 mg の静注で、プラセボに比べアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった⁵⁾。16 名を対象としたリドカインでの RCT（注：脊髄損傷後疼痛患者 10 名を含む）では、5 mg/kg の 30 分間での静注は、プラセボに比べ、注入後 45 分間まで持続痛とアロディニアの程度を有意に低下させた⁶⁾。

システマティックレビューでも、アミトリプチリンやラモトリギンが CPSP の鎮痛薬として推奨されているが、エビデンスレベルの高い研究が少ないため、更なる研究の集積の必要性があると述べられている^{7,8)}。

参考文献

- 1) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain: A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36 [1b]
- 2) Kim JS, Bashford G, Murphy TK, et al: Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018-1023 [1b]
- 3) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al: Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190 [1b]

中枢性脳卒中後疼痛

CPSP: central post-stroke pain

無作為化比較試験

ランダム化比較試験

RCT: randomized controlled trial

- 4) Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, et al: Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013; 20: 331-337 [1b]
- 5) Attal N, Guirimand F, Brasseur L, et al: Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002; 58: 554-563 [1b]
- 6) Attal N, Gaudé V, Brasseur L, et al: Intravenous lidocaine in central pain. *Neurology* 2000; 54: 564-574 [1b]
- 7) Kim JS: Pharmacological management of central post-stroke pain: A practical guide. *CNS Drugs* 2014; 28: 787-797 [1a]
- 8) Mulla SM, Wang L, Khokhar R, et al: Management of central poststroke pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Stroke* 2015; 46: 2853-2860 [1a]

CQ43: 多発性硬化症による神経障害性疼痛に対してどのような薬物療法が有効か?

レベチラセタムは、多発性硬化症による神経障害性疼痛に対してある程度有効である。

推奨度, エビデンス総体の総括: 2C

解 説:

多発性硬化症による中枢性神経障害性疼痛に対する薬物療法の RCT は、レベチラセタムとラモトリギンで行われている。レベチラセタムの RCT は 2 つあり、多発性硬化症による中枢性神経障害性疼痛患者 20 名を対象とした RCT では、レベチラセタム 3,000 mg/日投与で、プラセボに比べ、有意に痛みが軽減した。しかし、レベチラセタム投与群 12 名のうち、3 名に傾眠、1 名にめまい、1 名に嘔気が起こった¹⁾。30 名を対象としたもう一つの RCT では、レベチラセタム 3,000 mg/日は、痛みの軽減効果はプラセボと有意差はなかった。しかし、電撃痛を呈する患者やアロディニアのない患者に限定した場合、プラセボ群に比べ有意に痛みが軽減した。副作用として 4 名に倦怠感やめまいが出現した²⁾。

ラモトリギン 400 mg/日の有効性を検討した RCT では、プラセボと比較して痛みと生活の質の改善効果に有意差はなかった³⁾。

参考文献

- 1) Rossi S, Mataluni G, Codeca C, et al: Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 360-366 [1b]
- 2) Falah M, Madsen C, Holbech JV, et al: A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2012; 16: 860-869 [1b]
- 3) Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29: 2022-2030 [1b]

32. 脊髄損傷後疼痛

CQ44 : 脊髄損傷後疼痛に対して三環系抗うつ薬や Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？

アミトリプチリンや Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドの脊髄損傷後疼痛に対する有効性のエビデンスは比較的高い。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1A

解 説 :

システマティックレビュー¹⁾によると, 脊髄損傷後疼痛に対する NNT はアミトリプチリンで 4.4²⁾, プレガバリンで 7^{3,4)}, ガバペンチンで ∞ ²⁾ であると報告されている。一方で, 20 名の脊髄損傷後疼痛患者を対象としてガバペンチンの鎮痛効果を検討した RCT によれば, 900~3,600 mg/日の投与量で, プラセボに比べて痛みの頻度と程度や QOL が改善したと報告されている⁵⁾。

もう一つのシステマティックレビューでは, アミトリプチリン, プレガバリン, ガバペンチンが脊髄損傷後疼痛に対する第一選択薬として推奨されている。しかし, 十分な鎮痛効果を得るには高用量が必要となるため, 傾眠, 口渇, 倦怠感などの副作用に注意が必要である⁶⁾。

参考文献

- 1) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173 [1a]
- 2) Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al: Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1547-1560 [1b]
- 3) Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al: Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800 [1b]
- 4) Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al: A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80: 533-539 [1b]
- 5) Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al: Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-751 [1b]
- 6) Hagen EM, Rekan T: Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Pain Ther* 2015; 4: 51-65 [1a]

CQ45：脊髄損傷後疼痛に対してオピオイドは有効か？

オピオイドは脊髄損傷後疼痛にある程度有効であるが、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有効性は劣る。

推奨度，エビデンス総体の総括：2B

解 説：

オピオイドでは、トラマドールとモルヒネの脊髄損傷後疼痛に対する鎮痛効果がRCTで検証されている。35名の脊髄損傷後疼痛患者を対象としたトラマドールの鎮痛効果を検討したRCTによれば、150～400 mg/日の投与量で痛みスコアはプラセボに比べ有意に低下した。一方で、副作用として倦怠感、口渴、めまいなどが91%の患者で起こったと報告されている¹⁾。15名を対象としたモルヒネでのRCT（注：中枢性脳卒中後疼痛患者6名を含む）では、9～30 mgの静注で、プラセボに比べアロディニアは有意に軽減したが、持続痛には効果がなかった²⁾。

オピオイドは脊髄損傷後疼痛にある程度有効であるが、効果と副作用のバランスを考慮すると、依存をはじめとした多くの副作用があるため、長期的な使用は勧められていない。したがって、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと比べて有効性は劣る^{2,3)}。

参考文献

- 1) Norrbrink C, Lundeberg T: Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain 2009; 25: 177-184 [1b]
- 2) Attal N, Guirimand F, Brasseur L, et al: Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. Neurology 2002; 58: 554-563 [1b]
- 3) Hagen EM, Rekan T: Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. Pain Ther 2015; 4: 51-65 [1a]

CQ46：三環系抗うつ薬やCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド，オピオイド以外に脊髄損傷後疼痛に対して有効な薬物はあるか？

脊髄損傷後疼痛に対する有効性を検証したRCTは非常に限られており、三環系抗うつ薬やCa²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド、オピオイドよりも有効である薬物があるかどうかは現段階では不明である。

推奨度，エビデンス総体の総括：2C

解 説：

抗てんかん薬では、ラモトリギン、カルバマゼピン、レベチラセタム、抗不整脈ではメキシレチンの脊髄損傷後疼痛に対する鎮痛効果がRCTで検証されている。ラモトリギンはアロディニアを呈する患者や不完全型の脊髄損傷の患者には有意な鎮痛効果があったが、それ以外の患者への鎮痛効果はなく、全体としての

NNTは12であった¹⁾。カルバマゼピンは、脊髄損傷の早期に投与することで短期的な鎮痛が得られるが、長期的には効果がない²⁾。レベチラセタム³⁾やメキシレチン⁴⁾はプラセボと比較して有意な鎮痛効果はない。

参考文献

- 1) Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al: Lamotrigine in spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 375-383 [1b]
- 2) Salinas FA, Lugo LH, García HI: Efficacy of early treatment with carbamazepine in prevention of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91: 1020-1027 [1b]
- 3) Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, et al: Levetiracetam in spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009; 47: 861-867 [1b]
- 4) Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, et al: Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 84-87 [1b]

化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛：
CIPN：chemotherapy-induced peripheral neuropathy

33. 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

CQ47：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチンは有効か？

デュロキセチンの化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛（CIPN）に対する有効性のエビデンスは中等度である。

推奨度，エビデンスの総括：1C

解説：

CIPN に対する治療についてのシステマティックレビューによると，デュロキセチンについてはその有効性が認められており，中等度の推奨とされている¹⁾。231名のCIPN患者を対象としたプラセボと比較したRCTでその鎮痛効果が検証されており，痛みに加え，しびれやちくちくした感じも軽減した，と報告されている。また，パクリタキセルによるCIPNよりも，オキサリプラチンによるCIPNに対して，より有効であることが示唆された²⁾。日本人を対象とした34名を対象とした小規模のRCTでも，デュロキセチンにより化学療法誘発性ニューロパシーによる痛みとしびれが改善したと報告されている³⁾。

参考文献

- 1) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 1941-1967 [1a]
- 2) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al: Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 1359-1367 [1b]
- 3) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al: Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. Int J Clin Oncol 2015; 20: 866-871 [1b]

CQ48：化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛に対してデュロキセチン以外に有効な薬物はあるか？

現在のところ，化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛（CIPN）に対して有効性が認められている薬物はデュロキセチン以外にない。

推奨度，エビデンスの総括：2D

解説：

現在，CIPN に対して有効性が認められている薬物はデュロキセチンのみであ

る。三環系抗うつ薬、 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドについては、CIPN に対する効果を検討する RCT が行われている。

三環系抗うつ薬では、アミトリプチリンとノルトリプチリンについて、それぞれ小規模な RCT が検討されている。44 名を対象としたアミトリプチリンの鎮痛効果を検討した RCT では、有効性は認めなかったが、標本数が少ないこと、アミトリプチリンの用量が少なかったことが原因ではないかと考察されている¹⁾。51 名を対象としたノルトリプチリンの RCT では、軽度の改善は認めたが強いエビデンスは示せなかった²⁾。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドについては、ガバペンチンについて 115 名を対象にその鎮痛効果が RCT で検討されているが、有効性は認めなかった³⁾。これについても、痛みのあまり強くない患者を対象としたために有意差が出なかったのではないかと考察されている。プレガバリンについては RCT はないが、ケースコントロール研究で有効性が報告されている⁴⁾。

これらを踏まえ、CIPN の治療についてのシステマティックレビュー⁵⁾では、これらの薬物には、CIPN による痛みに対してははっきりした有効性を示すエビデンスはないが、そもそもエビデンスがまだ限られたものしかないこと、他の種類の神経障害性疼痛に対する効果がすでに明らかにされていることから、化学療法誘発性神経障害の治療のオプションとして、使用することは妥当である、としている。

その他、エビデンスレベルは低いですが、オピオイドについてトラマドール・アセトアミノフェン配合剤⁶⁾やオキシコドン⁷⁾の有効性を示す報告や、 α -リポ酸の有効性を示す報告がある^{8,9)}。

参考文献

- 1) Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, et al: Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 31-39 [1b]
- 2) Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al: Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002; 98: 195-203 [1b]
- 3) Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al: Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007; 110: 2110-2118 [1b]
- 4) Saif MW, Syrigos K, Kaley K, et al: Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 2010; 30: 2927-2933 [3b]
- 5) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941-1967 [1a]
- 6) Liu YC, Wang WS: Human μ -opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer* 2012;

118:1718-1725 [3b]

- 7) Cartoni C, Brunetti GA, Federico V, et al: Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2621-2626 [3b]
- 8) Gedlicka C, Kornek GV, Schmid K, et al: Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. *Ann Oncol* 2003; 14: 339-340 [3b]
- 9) Gedlicka C, Scheithauer W, Schull B, et al: Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3359-3361 [3b]

34. がんによる直接的な神経障害性疼痛

CQ49：がんによる直接的な神経障害性疼痛に対して強オピオイド鎮痛薬は有効か？

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、オピオイド鎮痛薬に抵抗性を示す痛みであっても、オピオイド鎮痛薬の中止は考慮せず、神経障害性疼痛治療薬との併用を行う。高用量のオピオイド鎮痛薬により副作用が忍容できない場合や他の薬物との併用によって副作用が問題となった場合には、オピオイド鎮痛薬の投与量についての再検討を行い、必要に応じて減量する。

推奨度、エビデンス総体の総括：1A

解 説：

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、症例ごとに痛みの病態が異なる、併用されているオピオイド鎮痛薬の投与量が異なる。などの理由により、各種薬物の有効性を検証することは今後とも困難かもしれない。がんによる直接的な神経障害性疼痛に対する薬物療法の詳細は、日本緩和医療学会発行の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版」を参考にする。

がん療養中、①がんによる直接的な神経障害性疼痛、②がん治療の副作用に伴う神経障害性疼痛、③がんあるいはがん治療とは関係ない神経障害性疼痛など、様々な場面において神経障害性疼痛を自覚することがある。ここでは、がんによる直接的な神経障害性疼痛について述べる。

がんによる直接的な神経障害性疼痛には、神経原発のがん、がんの神経浸潤、がんの神経圧迫などの病態があり、脊髄圧迫症候群、腕神経叢浸潤症候群、悪性腸腰筋症候群、症候性三叉神経痛なども含まれる。多くのがん性疼痛に神経障害性疼痛の要因が混在している可能性があるが、日本人の終末期がん患者におけるがんによる直接的な神経障害性疼痛の罹患率は18.6%であるとの報告がある¹⁾。

がんによる直接的な神経障害性疼痛が疑われる症例では、画像診断などにより確定診断を行うとともに²⁾、薬物療法以外に化学療法、外科切除、放射線照射などのがんの治療も積極的に考慮すべきである³⁾。

がんによる直接的な神経障害性疼痛はがん性疼痛として理解することが重要で、非がん疾患と異なり、積極的にオピオイド鎮痛薬の投与を検討する。これまでに、程度の差はあるものの、がんによる直接的な神経障害性疼痛におけるオピオイド鎮痛薬の有効性は認められている。そして、オピオイド鎮痛薬で緩和が困難ながんによる神経障害性疼痛に対して、非がん疾患に使用されるような薬物を考慮する。

また、がんによる直接的な神経障害性疼痛では、オピオイド鎮痛薬に抵抗性を示す痛みであっても、オピオイド鎮痛薬の中止は考慮せず、神経障害性疼痛治療薬を併用する。高用量のオピオイド鎮痛薬により副作用が忍容できない場合や他

の薬物との併用によって副作用が問題となった場合には、オピオイド鎮痛薬の投与量についての再検討を行い、必要に応じて減量する。

参考文献

- 1) Harada S, Tamura F, Ota S: The prevalence of neuropathic pain in terminally ill patients with cancer admitted to a palliative care unit: A prospective observational study. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 594-598 [4]
- 2) Cleeland CS, Farrar JT, Hausheerth FH: Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *The Oncologist* 2010; 15: S13-S18 [5]
- 3) Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, et al: Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: A European survey and comparison. *Pain Pract* 2013; 13: 349-357 [4]

CQ50：がんによる直接的な神経障害性疼痛に対して神経障害性疼痛治療薬は有効か？

日本緩和医療学会発行の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版」では、オピオイドの効果が不十分な場合には、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬、ステロイド薬を、いずれも弱い推奨として記載しており、薬物の副作用と患者の病態を考慮し、患者に最も適した薬物を選択すべきとしている。一方で、プレガバリンとガバペンチンの有効性が検証され、有効性が確認されている。

推奨度、エビデンス総体の総括：2C

解説：

がんによる直接的な神経障害性疼痛に使用されるオピオイド鎮痛薬以外の薬物は、非がん疾患などと同様に Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンド、抗うつ薬などが推奨される。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンドとしては、プレガバリンとガバペンチンの有効性が検証され、有効性が確認されている。ただし、本邦においてガバペンチンは痛みの緩和のための適応がない。 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンドの投与量は中枢神経系の副作用の忍容性を確認しながら調節する。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンド以外の抗てんかん薬として、バルプロ酸ナトリウムやフェニトイン、クロナゼパムの投与が検討される場合でも、がんによる直接的な神経障害性疼痛への有効性が十分に検討されていると言い難く、オピオイド鎮痛薬との併用に伴う副作用の増強を考慮すると、慎重に適応を考慮すべきである。

抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンやノルトリプチリン、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬であるデュロキセチンなどが推奨される。しかし、がんによる直接的な神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の有効性を検討した報告は少なく、また、確固たる有効性は確認されていない。

Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ 受容体リガンドと抗うつ薬において、いずれの薬物の投与量の増量にもかかわらず、効果が認められない場合、薬物の変更、あるいは併用が検討される。それらの薬物の変更あるいは併用が有効であるとの報告がある^{1,2)}。しかし、確固たるエビデンスはないため、副作用に注意しながら変更あるいは併用を考慮すべきで、中枢神経系の副作用を考慮すると、最初に投与された薬物の減量や中止後に次の薬物の投与を検討することが推奨される。

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、非がん疾患と異なり、抗不整脈薬やNMDA受容体拮抗薬の使用が検討される場合が多いと思われる。抗不整脈薬としてはリドカインやメキシレチン、NMDA受容体拮抗薬としてはケタミン、アマタジン、デキストロメトルファン、イフェンプロジルなどが検討される場合が多いと思われるが、確固たる有効性が証明されていない。そのため、抗不整脈薬やNMDA受容体拮抗薬は積極的に推奨されるものではなく、可能性を考慮するといった程度と考えるべきである。

がんによる脊髄圧迫症候群、神経浸潤、神経圧迫に起因した神経障害性疼痛に対しては、ステロイド薬が考慮されるかもしれないが、質の高い臨床研究はなく、積極的に推奨されるものではなく、可能性を考慮するといった程度と考えるべきである。

がんによる直接的な神経障害性疼痛では、症例ごとに痛みの病態が異なる、併用されているオピオイド鎮痛薬の投与量が異なるなどの理由により、各種薬物の有効性を検証することは今後も困難と思われる³⁾。

参考文献

- 1) Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al: Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res* 2012; 32: 1805-1809. [4]
- 2) Arai YC, Matsubara T, Shimo K, et al: Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. *J Anesth* 2010; 24: 407-410. [1b]
- 3) Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, et al: Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: Comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract* 2014; 14: 1-7. [2a]

35. 手術後神経障害性疼痛 (癢痕部痛など), 医原性神経障害 (開胸術 後神経障害性疼痛, 乳房切除後疼痛など)

CQ51 : 周術期の薬物投与は術後の神経障害性疼痛を軽減させるか?

術後痛 (慢性期) に対して有効性が示された RCT は限られているが, プレガバリンはある程度有用である。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1B

解説 :

術後痛に対する薬物治療のシステマティックレビュー¹⁾で, ケタミンは, 術後3カ月にプラセボと比較して痛みを有意に改善しなかったが (オッズ比 0.82, 95%信頼区間 0.4-1.7), 術後6カ月では痛みを有意に改善した (オッズ比 0.50, 95%信頼区間 0.33-0.76)。ガバペンチンは, 術後3カ月にプラセボと比較して痛みを有意に改善しなかった (オッズ比 0.97, 95%信頼区間 0.59-1.59)。プレガバリンは, 術後3カ月にプラセボと比較して有意に痛みを改善した (オッズ比 0.60, 95%信頼区間 0.39-0.93)。

他の術後痛に対するプレガバリンのシステマティックレビュー²⁾では, 術後24時間の急性期に, プレガバリンは安静時・体動時の痛み, 術後鎮痛薬の使用量を有意に減少させる。3カ月以降の慢性期では, RCT は限られているが, 全人工膝関節置換術 (TKA) に対するプレガバリンの有効性を検証した RCT³⁾では, プレガバリンは6カ月後の痛みを有意に改善したという報告があり, 有効である可能性がある。

全人工膝関節置換術 :
TKA : total knee arthroplasty

参考文献

- 1) Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al: Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD008307 [1a]
- 2) Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS, et al: Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2015;114:10-31 [1a]
- 3) Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al: Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, controlled trial. Anesth Analg 2010;110:199-207 [1b]

CQ52 : 完成した慢性開胸術後痛に対する有効な薬物はあるか?

Ca²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドは開胸術後痛に対して有効であるが, 投与量や投与時期に関しては結論が出ていない。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1A

解 説：

$\alpha_2\delta$ リガンドの開胸術後痛に対する鎮痛効果がRCTで検証されている。術後3カ月以上経過しVAS ≥ 5 (0~10表記)、かつLANSS ≥ 12 の痛みを有する開胸術後痛患者40名を対象とし、ガバペンチンの鎮痛効果を検討したRCTによると、漸増法による300~2,400 mg/日の投与量で、治療介入後45, 60日後のVAS, LANSSを、ナプロキセン(1,000 mg/日)に比べて有意に改善した¹⁾。また、開胸術を受けた患者68名を対象とし、プレガバリンの鎮痛効果を検討したRCTでは、150 mg/日の投与量で術後1, 2, 3カ月後の痛みの程度、LANSS, 睡眠障害を、ロキソプロフェン(180 mg/日)に比べて有意に改善した。副作用として、プレガバリンで軽い眠気が有意に多く、ナプロキサンで胃痛が有意に多かった²⁾。

開胸術後または胸部外傷後1カ月以上痛みが持続する患者45名を対象とし、ガバペンチンの鎮痛効果を検討した前向きコホート研究では、300~900 mg/日の投与量で平均21週後には投与前と比較して、痛みの強さ、異常感覚、患者満足度を改善した³⁾。

参考文献

- 1) Solak O, Metin M, Esme H, et al: Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 9-12 [1b]
- 2) Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, et al: Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: A prospective, randomized, controlled trial. *Surg Today* 2015; 45: 1411-1416 [1b]
- 3) Sihoe AD, Lee TW, Wan IY, et al: The use of gabapentin for post-operative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 795-799 [1b]

CQ53：完成した慢性乳房切除後痛に対する有効な薬物はあるか？

乳房切除後痛に対して抗うつ薬（ベンラファキシン）やCa²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド、リドカインはある程度有効である。

推奨度、エビデンス総体の総括：1B**解 説：**

150名の乳房切除術を対象としたベンラファキシン、ガバペンチンの有用性を検討したRCTでは、プラセボと比較して37.5 mg/日のベンラファキシンは、300 mg/日のガバペンチンと同程度に術後2~10日の鎮痛薬使用量を有意に減少させた。また、ベンラファキシンはガバペンチンやプラセボと比較して術後6カ月の痛みの発生頻度、痛みの強さ、鎮痛薬使用量を有意に減少させた¹⁾。

ガバペンチンと局所麻酔薬を使用した多角的鎮痛が有効であるとするRCTでは、ガバペンチン2,400 mg/日投与と20 g EMLAクリーム(2.5% [w/w]リドカイン+2.5% [w/w]プロカイン)を塗布し、術中に0.75% [w/v]ロピバカイン

視覚アナログスケール：
VAS：visual analogue scale
LANSS：Leeds Assessment
of Neuropathic Symptoms
and Signs

ベンラファキシン：
venlafaxine

10 ml を浸潤麻酔として使用する群は、プラセボ群と比較し、術後 8 日目までは観察時期により痛みの強さの有意差にはばらつきがあるものの、術後 3 カ月、6 カ月では介入群はプラセボ群に比べて有意に痛みの発生率と鎮痛薬使用率を軽減した。ただし、複数の鎮痛薬の組み合わせとプラセボを比較しており、どの薬物が有用であったかは不明である²⁾。

同研究グループのリドカインの有効性に関する報告では、45 名を対象とした EMLA クリームの RCT では、周術期から術後 4 日目までの塗布で、術後 6 日目までにプラセボと比べて痛みの程度は有意差はなかったが、術後 3 カ月では痛みの強さと発生率を有意に改善した³⁾。

36 名を対象としたリドカインでの RCT (13 名で追加手術を施行) では、術中の 1.5 mg/kg ボーラス投与に引き続く 1.5 mg/kg/hr 持続静注で、プラセボと比較して 3 カ月後の痛みの強さ・発生率、体動時痛、痛覚過敏の範囲を有意に軽減した⁴⁾。

参考文献

- 1) Amr YM, Yousef AA: Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain 2010; 26: 381-385 [2b]
- 2) Fassoulaki A, Triga A, Melemani A, et al: Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Anesth Analg 2005; 101: 1427-1432 [2b]
- 3) Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemani A, et al: EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Reg Anesth Pain Med 2000; 25: 350-355 [2b]
- 4) Grigoras A, Lee P, Sattar F, et al: Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. Clin J Pain 2012; 28: 567-572 [2c]

CQ54 : 鼠径ヘルニア術後痛に有効な薬物は？

鼠径ヘルニア術後痛に対してガバペンチンは有効である可能性がある。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2B

解説 :

ガバペンチンは、プラセボと比較した 1 つの RCT¹⁾ で有効性が証明されている。

59 名の鼠径ヘルニア術後患者を対象とした RCT によると、手術 1 時間前の 1,200 mg のガバペンチン単回投与は、プラセボと比べて術後 24 時間以内のみならず術後 1, 3, 6 カ月の痛みの程度を有意に軽減した¹⁾。他には、5% [w/w] リドカインパッチ²⁾ や 8% [w/w] カブサイシンパッチ³⁾ の 2 つの RCT があるが、どちらも痛みに関してプラセボと有意差は認めていない。

参考文献

- 1) Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al: The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 772-776 [1b]
- 2) Bischoff JM, Petersen M, Uçeyler N, et al: Lidocaine patch (5%) in treatment of persistent inguinal postherniorrhaphy pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2013; 119: 1444-1452 [1b]
- 3) Bischoff JM, Ringsted TK, Petersen M, et al: A capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherniorrhaphy pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2014; 9: e109144 [1b]

36. 頸部, 腰部神経根症

CQ55 : 頸部, 腰部神経根症に対して抗うつ薬は有効か？

三環系抗うつ薬や SSRI などの抗うつ薬は, 頸部, 腰部椎神経根症に対して有効である可能性が高い。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2B

解 説 :

椎間板病変に伴う腰部神経根症に対する RCT において, ミルナシプラン (100~200 mg/日) が有効であり, 椎間板病変に伴う侵害受容性痛に対してもその有効性が示されている¹⁾。また, 腰部神経根症を伴った腰痛症に対する RCT において, デュロキセチン^{注1} (120 mg/日) で全般的な痛みの改善と神経根症状の改善が認められている²⁾。

一方で, システマティックレビューでは, 三環系抗うつ薬や SSRI などの抗うつ薬は, 神経障害性疼痛に対する第一選択薬の一つであるとしながらも, 抗うつ薬は腰部神経根症に対して有効性を示さなかったとしている³⁾。

実際に, 慢性神経根症に対する RCT では, ノルトリプチリン塩酸塩 (25~100 mg/日) とモルヒネ塩酸塩 (15~90 mg/日), また, それらの併用は, 7~14%の痛みの軽減が認められるものの, プラセボとしてのベンゾトロピン (0.25~1 mg/日) と比較して, 下肢痛や腰痛を有意に軽減することはできなかった⁴⁾。

参考文献

- 1) Marks DM, Pae CU, Patkar AA : A double-blind, placebo-controlled, parallel-group pilot study of milnacipran for chronic radicular pain (sciatica) associated with lumbosacral disc disease. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014; 16 [1b]
- 2) Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, et al : Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic component : A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Anesthesiology* 2016; 124 : 150-158 [1b]
- 3) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al : Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132 : 237-251 [1a]
- 4) Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al : Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130 : 66-75 [1b]

CQ56 : 頸部, 腰部神経根症に対して Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは有効か？

Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドは, 頸部, 腰部神経根症に対して有効である。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 1C

無作為化比較試験
ランダム化比較試験
RCT : randomized controlled trial

注1 : デュロキセチン
使用上の注意として, 痛みに対して本薬を投与する場合は, 自殺念慮, 自殺企図, 敵意, 攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し, 本薬の投与の適否を慎重に判断すること

解 説 :

頸部, 腰部神経根症に対する報告は少ない。腰部神経根症に対するガバペンチンの有用性を検証したレビューでは, 1,200~3,600 mg/日のガバペンチンが神経根症状を伴った腰下肢痛に有効であったと報告されている¹⁾。

頸部もしくは腰部の神経根症に対するプレガバリンの有効性を検証した非ランダム化比較試験でも, その有用性が検証されている。また, 痛みのみならず, 不安, 抑うつ, 睡眠障害などの随伴症状の改善にもつながり, 日常生活の活動度が改善した²⁾。

分析疫学的研究では, プレガバリンを単独使用もしくは他の薬物と併用することで痛みを軽減し, 医療費削減や病気休暇の短縮につながっていると報告されている^{3,4)}。しかし, サンプルサイズの小さいRCTではあるが, 頸部, 腰仙部の神経根症では, 痛み, 活動性, 患者の満足度において, プラセボに対し有効性が認められなかったとの報告もある⁵⁾。

参考文献

- 1) Chou R, Huffman LH: American Pain Society: American College of Physicians: Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147: 505-514 [1b]
- 2) Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et al: Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: Evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1005-1015 [4]
- 3) Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, et al: Cost comparison of adding pregabalin or gabapentin for the first time to the therapy of patients with painful axial radiculopathy treated in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 372-381 [3a]
- 4) Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, et al: A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of painful radiculopathy under medical practice conditions in primary care settings. *Pain Pract* 2010; 10: 31-41 [2b]
- 5) Malik KM, Nelson AM, Avram MJ, et al: Efficacy of pregabalin in the treatment of radicular pain: Results of a controlled trial. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e28110 [1b]

CQ57 : 頸部, 腰部神経根症に対してオピオイドは有効か?

頸部, 腰部神経根症に対する有効性を検討したRCTは非常に限られており, 抗うつ薬, Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドと同様の効果があるかは不明である。

推奨度, エビデンス総体の総括 : 2D

解 説 :

オピオイドは, 帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害に伴う神経障害性痛に対しては第一選択薬と分類される三環系抗うつ薬やSSRIなどの抗うつ薬や Ca^{2+}

チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドと同様の有効性があると報告されているが¹⁾、オピオイドは第二選択薬として分類されている。その理由として、オピオイドには他の薬物に比べて高頻度で副作用が認められること、長期使用に関して免疫機能や性腺機能に対する安全性が確立されていないこと、痛覚過敏を引き起こす可能性があることなどが考えられる²⁾。

一方で、神経根症状に対するオピオイドの有効性を検討した報告は少ない。慢性神経根症に対する RCT では、ノルトリプチリン塩酸塩 (25~100 mg/日) とモルヒネ塩酸塩 (15~90 mg/日)、また、それらの併用は、7~14%の痛みの軽減が認められるものの、プラセボとしてのベンゾトロピン (0.25~1 mg/日) と比較して、下肢痛や腰痛の有意な軽減は認められなかった³⁾。

参考文献

- 1) Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 3043-3052 [1a]
- 2) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain. 2007; 132: 237-251 [1a]
- 3) Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al: Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 2007; 130: 66-75 [1b]

CQ58: 頸部, 腰部神経根症に対して抗うつ薬, Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド, オピオイド以外に有効な薬物はあるか?

頸部, 腰部神経根症に対する有用性を検討した RCT は非常に限られており, 抗うつ薬, Ca^{2+} チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド, オピオイドよりも有用な薬物があるかは不明である。

推奨度, エビデンス総体の総括: 2D

解説:

抗てんかん薬であるトピラマートが腰部神経根症に有効ではあるが, 副作用や副作用による服薬アドヒアランスの低さから現時点では神経根症には推奨されない¹⁾。

参考文献

- 1) Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al: Topiramate in chronic lumbar radicular pain. J Pain. 2005; 6: 829-836 [1b]

索引

あ行

アセトアミノフェン 51
 アミトリプチリン 49, 59, 60, 76, 90, 105, 107
 アルドース還元酵素阻害薬 97
 アロディニア 20, 40
 医原性神経障害 116
 痛みの悪循環モデル 44
 痛みの性質 41, 42
 痛みの定義 20, 24
 痛みの破局的思考 27
 痛みの病態分類 22
 痛みの分類 24
 イミプラミン 49, 59, 60, 76
 疫学調査 29, 43
 エシタロプラム 78
 エバルレスタット 97
 エビデンスレベル 7
 欧州緩和医療学会 30
 欧州神経学会 35, 101
 オキシコドン 49, 52, 74
 オクスカルバゼピン 80, 102
 オピオイド 91, 95
 オピオイド鎮痛薬 113
 オピオイド鎮痛薬 [強度] 74
 オピオイド鎮痛薬 [軽度] 51, 66
 オピオイド鎮痛薬 [中等度, 強度] 52
 オピオイド鎮痛薬 [中等度] 68

か行

外傷後末梢神経障害性疼痛 94
 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛 110
 角膜共焦点顕微鏡 38
 下行性疼痛修飾系 20
 下行性疼痛抑制系 50, 59
 画像検査 38
 ガバペンチン 48, 49, 57, 76, 94, 107, 114, 117, 118, 121

ガバペンチンエナカルビル 49, 57
 カルバマゼピン 80, 101, 108
 感覚の異常 40
 がん性疼痛 30
 がんによる直接的な神経障害性疼痛 113
 漢方薬 88
 強オピオイド鎮痛薬 74
 恐怖回避モデル 27, 44
 クロナゼパム 80, 81
 クロミプラミン 59, 60
 頸部神経根症 120
 ケタミン 84
 健康関連 QOL 43
 抗うつ薬 117
 口腔灼熱症候群 81
 抗てんかん薬 80
 広汎性侵害抑制調節 68
 抗不整脈薬 86
 国際疼痛学会 18
 国際疼痛学会 35
 混合性疼痛 24

さ行

三環系抗うつ薬 50, 59, 90, 97, 120
 三叉神経痛 101
 視覚アナログスケール 29
 自己効力感 44
 集学的診療 44
 手術後神経障害性疼痛 116
 心因性疼痛 20
 侵害受容器 20
 侵害受容器性疼痛 20
 侵害受容器性疼痛の定義 24
 侵害情報伝達経路 20
 神経刺激療法 44
 神経障害性疼痛 18, 59
 神経障害性疼痛スクリーニング質問票 34, 40
 神経障害性疼痛の定義 18

神経障害性疼痛保有者 29
 神経障害性疼痛保有率 29
 神経生理学的検査 38
 神経の皮膚分節 38
 神経ブロック療法 44
 診断アルゴリズム 37
 推奨度 7
 数値評価スケール 29
 スクリーニング 34
 スクリーニングツール 40
 生活の質 43
 精神依存 74
 生物心理社会的要因 27
 脊髄手術後症候群 70
 脊髄損傷後疼痛 107
 セルトラリン 78
 セロトニン症候群 78
 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 50, 63, 66, 90
 全人工膝関節置換術 116
 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 78
 鼠径ヘルニア術後痛 118

た行

第一選択薬 48
 第三選択薬 52
 帯状疱疹後神経痛 66, 90
 第二選択薬 51, 66
 多発性硬化症 106
 タベンタドール 74
 中枢性神経障害性疼痛 105
 中枢性脳卒中後疼痛 105
 中毒性表皮壊死症 80
 長期増強 20
 痛覚過敏 20, 40
 定量的感覚試験 38
 デキストロメトルファン 84
 デシプラミン 60, 61, 90
 デュロキセチン 50, 63, 76, 97, 110, 120

デルマトーム 38
 天井効果 70
 疼痛顕示行動 28
 トピラマート 80, 81, 102
 トラマドール 49, 51, 66, 76, 95,
 97, 108
 トラマドール／アセトアミノフェン
 配合剤 76

な行

日常生活動作 44
 忍容性 44, 65, 67, 70, 74, 105
 ノルトリプチリン 49, 60, 76, 90

は行

廃用障害 27
 バクロフェン 102
 バルプロ酸ナトリウム 80
 パロキセチン 78
 ピモジド 102
 フェンタニル 49
 ブプレノルフィン 49
 フェンタニル 52, 74, 75, 76
 服薬アドヒアランス 51
 ブプレノルフィン 52, 68, 76
 フルボキサミン 78
 プレガバリン 48, 49, 57, 76, 94,
 97, 107, 114, 116
 米国神経学会 101
 ベチジン 74
 ベンラファキシン 63, 117

ま行

マギル疼痛評価票 45
 末梢神経 20
 慢性開胸術後痛 116
 慢性疼痛症候群 27
 慢性疼痛保有者 29
 慢性乳房切除後痛 117
 μ オピオイド受容体作動薬 66, 68
 ミルタザピン 78
 メキシレチン 86, 97, 108
 メサドン 74
 メマンチン 84
 モルヒネ 49, 52, 74, 75, 76, 95,
 108

や行

薬物療法 44, 48
 有痛性糖尿病性神経障害 66, 86,
 97
 腰部神経根症 120

ら行

ラモトリギン 80, 81, 102, 105,
 108
 リドカイン 117
 リドカイン外用 95
 リハビリテーション 44
 レーザー誘発電位 38
 レベチラセタム 106, 108

わ行

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮

膚抽出液 49, 51, 65, 76, 92

アルファベット

A型ボツリヌス毒素 102
 ADL 44, 45
 Ca^{2+} チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド 57,
 90, 107, 117, 120
 DN4 29, 34, 40
 EQ-5D 43
 fear-avoidance model 27, 44
 IMMPACT 45
 LANSS 29, 34, 40
 NMDA受容体拮抗薬 84
 NNH 59, 80, 101
 NNT 59, 94, 101
 NPQ 34, 40
 NRS 29
 pain catastrophizing 27
 painDETECT 29, 34
 painDETECT日本語版 35
 QOL 43, 44, 45, 66
 RCT 59, 63, 65, 69, 84, 86, 90,
 94, 105, 120
 S-LANSS 34
 SNRI 50, 63, 66, 78, 120
 StEP 34
 TCA 50
 VAS 29, 102
 Vienna test system 70
 well-being 43
 wind-up現象 20

しんけいしょうがいせいとうつうやくぶつりょうほう

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版

2011年 7月 20日 第1版第1刷発行
2011年 9月 5日 第1版第2刷発行
2011年 11月 15日 第1版第3刷発行
2012年 7月 25日 第1版第4刷発行
2016年 6月 30日 第2版第1刷発行
2016年 7月 30日 第2版第2刷発行

編 集 一般社団法人日本ペインクリニック学会
神経障害性疼痛薬物療法
ガイドライン改訂版作成
ワーキンググループ
© Japan Society of Pain Clinicians

発 行 者 橋 内 千 一

発 行 所 真 興 交 易 (株)
医 書 出 版 部

〒106-0047
東京都港区南麻布 2-8-18
電 話 (03) 3798-3315 (代)
振 替 00170-0-147227

印刷・製本 (株)リーブルテック

※定価は表紙に表示
してあります

ISBN 978-4-88003-906-0 C3047
Printed in Japan

JCOPY < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本ガイドラインは旧版です。最新情報は改訂版をご参照ください。